

Aus der Abteilung für Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
(Leiter: Professor Dr. Dr. med. Joachim Gabka)
der Schloßparkklinik in Berlin
und
dem Institut für Tierzucht und Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. Bronsch)

**Zur Frage der Nekroseentstehung
durch intramuskuläre Injektionen**

(Tierexperimentelle Untersuchungen von intramuskulären
Injektionen lege artis und von subkutanen Fehleinspritzungen
bei der intramuskulären Injektionstechnik)

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Jürgen Philipson
aus Köln

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0011

Aus der Abteilung für Kiefer- und plastische
Gesichtschirurgie
(Leiter: Professor Dr. Dr. med. Joachim Gabka)
der Schloßparkklinik in Berlin
und
dem Institut für Tierzucht und Tierernährung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. Bronsch)

Zur Frage der Nekroseentstehung durch
intramuskuläre Injektionen
(Tierexperimentelle Untersuchungen von
intramuskulären Injektionen lege artis
und von subkutanen Fehleinspritzungen bei
der intramuskulären Injektionstechnik)

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Jürgen Philipson
aus Köln

Referent : Professor Dr. Dr. med. Joachim Gabka
Korreferent : Professor Dr. med. Geert Rücker

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. November 1983

Gliederung

I	Einleitung	7
II. 1.	Anatomie des Glutäalbereichs	8
2.	Methoden der glutäalen Injektion	10
2.1.	Injektion in den "oberen äußeren Quadranten"	10
2.2.	Injektion in den "Hochstetter-Punkt"	11
2.3.	Injektion nach der Methode von Dvorak	12
III.1.	Injektionsschäden trotz richtigen Injektionsortes	13
2.	Aufgabe der Arbeit	14
IV.	Eigene Untersuchungen	15
1.	Methodik	15
2.	Versuchsanordnung	16
2.1.	Injektionsorte	16
2.2.	Injektionstiefen	18
2.3.	Injektionskanülen	21
2.4.	Medikamente	23
2.5.	Berechnung der Injektionsmengen	24
2.6.	Versuchsdauer	26
2.7.	Temperaturmessungen	28
2.8.	Bestimmung der Creatin-kinase	31
2.9.	Sichtbefund, fotografische Dokumentation	33

	2.10.	Tastbefund	33
	2.11.	Versuchsprotokoll	33
	2.12.	Makroskopischer Befund	34
	2.13.	Histologischer Befund	34
IV.	3.	Ergebnisse	35
	3.1.	Temperaturmessungen	35
	3.2.	Bestimmung der Creatin-Kinase	43
	3.3.	Sichtbefund, fotografische Dokumentation, Tastbefund, Versuchsprotokoll	47
	3.4.	Makroskopischer Befund	63
	3.5.	Histologischer Befund	63
V.		Diskussion	88
VI.		Zusammenfassung	98
VII.		Literatur	100

I Einleitung

Unter den parenteralen Möglichkeiten, Patienten Medikamente zuzuführen, steht nach einer Untersuchung durch GABKA (22) die intramuskuläre Injektion an erster Stelle:

500 Patienten, die länger als 12 Tage stationär versorgt wurden, erhielten:

1.083 intramuskuläre Injektionen (75,94 %)

297 intravenöse Injektionen bzw.

Infusionen (20,84 %)

46 subkutane Injektionen (3,22 %)

Den Grund für das erhebliche Überwiegen der intramuskulären Injektionen gegenüber den anderen Applikationsarten sieht GABKA (22) hauptsächlich im Ansteigen der Verordnungen von Antibiotika und der systematischen Prämedikation bei der modernen Narkose. Darüberhinaus wird der Arzt wesentlich entlastet, da das ausgebildete Pflegepersonal befugt ist, intramuskuläre Injektionen selbständig durchzuführen. Im allgemeinen wird es als sowohl für den Behandler als auch für den Patienten bequemer angesehen, Injektionen i.m. statt i.v. oder s.c. zu verabreichen. Die Scheu, nicht kunstgerecht intravenös oder subkutan zu injizieren ist größer, als die Sorge vor Fehlern bei der intramuskulären Injektion.

Trotz dieser, lege artis ausgeführten, gut verträglichen i.m. Injektionsart, kommt es aber immer wieder zu Komplikationen, wie z.B. dem Anstechen eines Gefäßes mit Hämatomen, Spritzenabszessen, dem Anstechen eines Nerven oder zur Bildung von Nekrosen (EIKMEIER ¹⁷, LOEW et al. ³⁶,

OSHIDA et al. 37).

Zu diesen Zwischenfällen kommt es bei der intramuskulären Injektion unabhängig vom Injektionsort, egal, ob in den Oberschenkel, die Muskulatur des Oberarmes oder in die Glutäalgegend injiziert wird. Von den verschiedenen Applikationsarten der intramuskulären Injektion wird von der Möglichkeit des Injizierens in die Glutäalgegend am häufigsten Gebrauch gemacht, woraus folgt, dass hierbei die meisten Komplikationen auftreten, wie VON HOCHSTETTER (27) berichtet.

Aus diesem Grund ist es wichtig, sich mit der topografischen Anatomie des Glutäalbereichs und den verschiedenen Möglichkeiten in dieser Region intramuskulär zu injizieren, vertraut zu machen.

II. 1. Anatomie des Glutäalbereichs (Regio glutea)

Die Haut (Cutis) der Regio glutea ist sehr derb und setzt sich aus der Oberhaut (Epidermis) und der Lederhaut (Corium) zusammen. Die Epidermis besteht aus mehrschichtigem, verhorntem Plattenepithel, das Corium besteht aus straffem kollagenem Bindegewebe mit eingelagerten elastischen Fäserchen und bildet den bindegewebigen Anteil der Cutis.

Das Unterhautzellgewebe (Subcutis oder Tela subcutanea) ist die Bindegewebsschicht, die sich unter der Haut befindet und so die Verbindung zwischen Haut und den Faszien der

darunterliegenden Muskeln darstellt. Sie beinhaltet im Glutäalbereich nur kleine Hautarterien und Venen. Die Hautnerven erreichen die Region von allen Seiten und stammen daher aus ganz verschiedenen Quellen. Die Subcutis beinhaltet außerdem Fettgewebe, das als Glutäalpolster bezeichnet wird. In seinem Ausmaß ist es als Fettdepot hauptsächlich abhängig von Alter, Ernährungs- und Allgemeinzustand. Neben der Depotaufgabe kommt dem Glutäalpolster die Aufgabe der Druckverteilung zum Schutz der darunterliegenden Gewebs- und Muskelschichten zu (HÖHNE ²⁶).

Die Gesäßmuskulatur besteht aus drei unterschiedlichen Muskeln : M. glutaesus maximus, M. glutaesus medius und M. glutaesus minimus. Sie liegen in drei Schichten übereinander (KAHLE et al. ²⁹).

M. glutaesus maximus:

Ursprung: Os ilium hinter der Linea glutaesa post.,
Os sacrum, Os coccygis.

Ansatz : Fascia lata, Tuberositas glutaesa femoris.

Nn. : N. glutaesus inf.

M. glutaesus medius:

Ursprung: Os ilium zwischen Linea glutaesa ant. et post.,
Crista iliaca.

Ansatz : Außenseite des Trochanter major.

Nn. : N. glutaesus sup.

M. glutaesus minimus:

Ursprung: Os ilium zwischen Linea glutaesa ant. et inf.

Ansatz : Trochanter major.

Nn. : N. glutaesus sup.

II. 2. Methoden der glutäalen Injektion

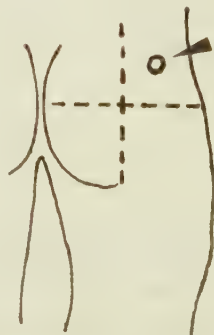
Zur Vermeidung von Zwischenfällen, wie z.B. der Schädigung des N. ischiadicus, des N. glutaeus superior oder Verletzung der tiefen Glutäalgefäße werden in der Literatur verschiedene Methoden der glutäalen Injektion vorgeschlagen (RAY ², DYORAK ¹⁵, v. HOCHLIEFER ²⁷). Die Urheber bzw. Verfechter der einzelnen Methoden vertreten ihre Methode als jeweils praktikabelste, so daß mir an dieser Stelle nur die Gegenüberstellung der drei wohl am häufigsten ausgeführten bleibt.

II. 2.1. Injektion in den "oberen äußeren Quadranten"

Meist nur in Abbildungen findet man einen häufig gebrauchten Injektionsort, die "Mitte des oberen äußeren Quadranten". In dieser Gegend finden sich nur wenige Gefäße und Nerven, so daß die Urheber dieser Methode ihn wohl als den gefährlosesten Punkt für die glutäale Injektion ansahen.

Skizze 1 nach GABKA (22):

Schematische Darstellung
des Injektionspunktes in der
"Mitte des oberen äußeren
Quadranten"



Kritiker merken hierzu an:

"Mit einer außerordentlich hohen Quote an Zwischenfällen ist die Injektion in den oberen äußeren Quadranten belastet" (SCHIERHORN ⁴²).

"In keinem der mir bekannten Lehrbücher wird angegeben, nach welchen Orientierungspunkten dabei die alles entscheidende Querlinie des Einteilungskreuzes eigentlich gelegt werden solle" (SACHTLEBEN ⁴¹).

II. 2.2. Injektion in den "HOCHSTETTER-Punkt"

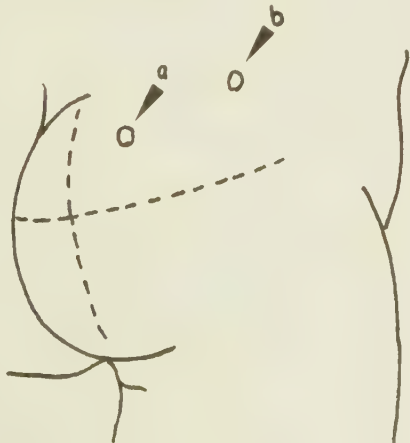
Von HOCHSTETTER (27) erarbeitete eine zuverlässige Methode, die die Injektion in den ventralen Teil des M. glutaeus medius anatomisch einwandfrei erlaubt. Den Injektionsort bestimmt er nach klaren anatomischen Bezügen, die, gleich ob adipös oder normalgewichtig, bei jedem Patienten Gültigkeit besitzen. Diese Methode gilt im Schrifttum als sicherste und somit als komplikationsärmste. Eine Skizze möge den Unterschied zum weiter dorsal liegenden Injektionsort der vorigen Methode verdeutlichen.

Skizze 2 nach GABKA (22):

Schematischer Vergleich

a="Mitte des oberen
äußeren Quadranten"

b="HOCHSTETTER-Punkt"



Kritiker bemerken hierzu, daß zwar die Zahl der Zwischenfälle bei der HOCHSTETTER-Methode äußerst gering sei, wenden jedoch ein:

"Das Tuberculum glutæum ant. ist nicht leicht zu tasten."

"Die Einstichstelle liegt so dicht an den Fingern des Untersuchers, daß sie leicht von deren Haut verunreinigt werden kann."

"Der Patient muß die Seitenlage einnehmen." (DVORAK ¹⁵).

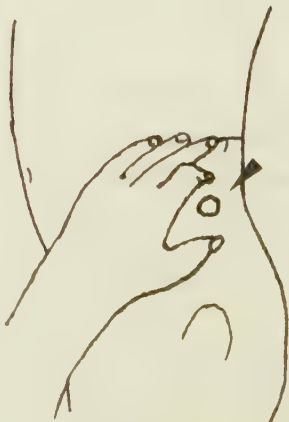
II. 2.3. Injektion nach der Methode von DVORAK

DVORAK ⁽¹⁵⁾ beschreibt eine neue Methode, bei der er ebenfalls die nicht injizierende Hand benutzt, um tastend Aufschluß über den Injektionsort zu gewinnen:

"Mit dem Daumen tastet man die Spina iliaca anterior, der Mittelfinger ruht hinter den Darmbeinkamm, der Daumen verläßt die Spina iliaca ant. sup. und fixiert zusammen mit dem Zeigefinger die Haut. Die Injektion findet etwa in der Mitte zwischen Daumen und Zeigefinger statt."

Skizze 3 nach DVORAK ⁽¹⁵⁾:

Schematische Darstellung
des Injektionspunktes nach
der Methode von DVORAK



Aus den voranstehenden Ausführungen der jeweiligen Verfasser wird deutlich, wie sehr man darum bemüht ist, eine für den Patienten gefahrlose intramuskuläre Injektionsart im Glutäalbereich zu entwickeln.

III. 1. Injektionsschäden trotz richtigen Injektionsortes

Ganz unabhängig von der Methode, wie man zum korrekten Injektionsort gelangt, findet man in der Literatur kaum Hinweise über die korrekte Injektionstiefe. Hierzu aber wären genaue Angaben wertvoll. Nicht nur die topografisch richtig platzierte Injektion garantiert optimalen Erfolg, sondern auch die richtige Tiefe und Lage der Kanülenspitze.

Nur wenige Autoren, wie GABKA (22), HÖHNE (26) oder ZELMAN (53), beschreiben neben dem oberflächlich richtigen Einstichpunkt auch die korrekte Einstichtiefe, um das Medikamentendepot auch wirklich tief intramuskulär zu legen.

Üblich für die i.m. Injektion in Klinik und Praxis ist bis heute die Verwendung von Kanülen der Größe Nr. 1 mit einem Durchmesser von 0,90 mm und einer Länge von 38 mm. GABKA (22) beschreibt eindrucksvoll das Auftreten von sterilen Nekrosen und Fällen von Embolia cutis medicamentosa, die von ihm zu begutachten waren und deren Ursache er in der Wahl der zu kurzen Kanüle Nr. 1 sieht. Er empfiehlt Kanülenlängen zwischen 6 cm bei Normalgewichtigen und 8 cm bei Adipösen für die kunstgerechte intraglutäale

Injektion.

HÖHNE (26) weist in seiner Arbeit abhängig vom Ort der Injektion (Mitte des oberen äußeren Quadranten oder HOCHSTETTER-Punkt) und Ernährungszustand des Probanden Fettgewebstdicken zwischen 45 und 76 mm Dicke nach.

Demzufolge rät er zu Nadellängen bis zu 95 mm, um beim Adipösen kunstgerecht i.m. intragluteal zu injizieren, beim Normalgewichtigen zu Nadeln von 60 mm Länge.

ZELMAN (53) sieht ebenfalls in der zu kurzen Nadel die Ursache für "sterile Abszesse" und empfiehlt Kanülenlängen von 3 - 4 inches (entsprechend 7,6 - 10,1 cm) beim Übergewichtigen, beim Normalgewichtigen 1 1/2 - 2 1/2 inches (entsprechend 3,8 - 6,4 cm).

III. 2. Aufgabe der Arbeit

Ein hoher Prozentsatz vermeintlich intramuskulärer Injektionen dringt folglich nur bis ins subkutane Fettgewebe vor und verursacht dort Schäden, die wahrscheinlich als Nekrosen oder als Embolia cutis medicamentosa zu Tage treten.

Es ist Aufgabe der Arbeit festzustellen, ob sich diese Erscheinungen durch die bewußt gesetzte subkutane Fehl-injektion hervorrufen lassen bzw. ob bei tief i.m. gesetzter Injektion lege artis eine Nekrotisierung der tieferen Muskelschichten bzw. der Cutis und Subcutis ausbleibt.

IV Eigene Untersuchungen

IV. 1. Methodik

Um die vorstehende Hypothese zu beweisen, war es erforderlich, die Vermutung im Tierversuch zu verifizieren.

Ideale Versuchstiere, die Aufschluß über Reaktionen der Haut, des Unterhautfettgewebes und der folgenden Muskelschichten geben können, sind Schweine, da sie in ihren anatomischen Strukturen dem Menschen vergleichbar sind. (BENTLAGE⁵, BUSCHMANN¹², HÖRR²⁸).

Als Versuchstiere wurden deshalb ausgewachsene Schweine der Deutschen Landrasse (DL) gewählt. Es handelte sich um genetisch bestimmte Tiere, die keine großen individuellen Schwankungen aufwiesen, etwa das gleiche Alter von 2 1/2 - 3 Jahren hatten und so zu korrelierenden Ergebnissen führten.

Um die Zahl der Versuchstiere so klein wie möglich zu halten, wurde je ein Schwein mit je einem Präparat behandelt.

Vier Präparate wurden getestet, folglich wurden hierfür vier Schweine verwandt.

Als Kontrollgruppe diente ein weiteres Schwein.

IV. 2. Versuchsordnung

IV. 2.1. Injektionsorte

Vor Versuchsbeginn wurden an jedem Schwein 4 Injektionsorte festgelegt:

2 sich entsprechende Orte des M. longissimus dorsi und 2 ebensolche des M. glutaeus medius

(BRUMMER ¹¹, KRAMER/SCHRÖDER ³⁴; PAULICK et al. ³⁸, IOPESKO ⁴⁰, SCHULZE/BOLLWAHN ⁴⁴).

Es wurde ebenfalls festgelegt, daß linksseitig die subkutanen Fehlinjektionen zu verabreichen seien und rechtsseitig die Injektionen lege artis tief intramuskulär. Die Injektionsareale wurden an allen 4 Stellen durch Kreise mit einem Radius von 10 cm markiert, um bei den täglichen Injektionen das kumulieren an ein und derselben Einstichstelle zu vermeiden. Des weiteren wurden aus demselben Grund die genauen Einstichstellen für die gesamte Versuchsdauer festgelegt.

Skizze 4:

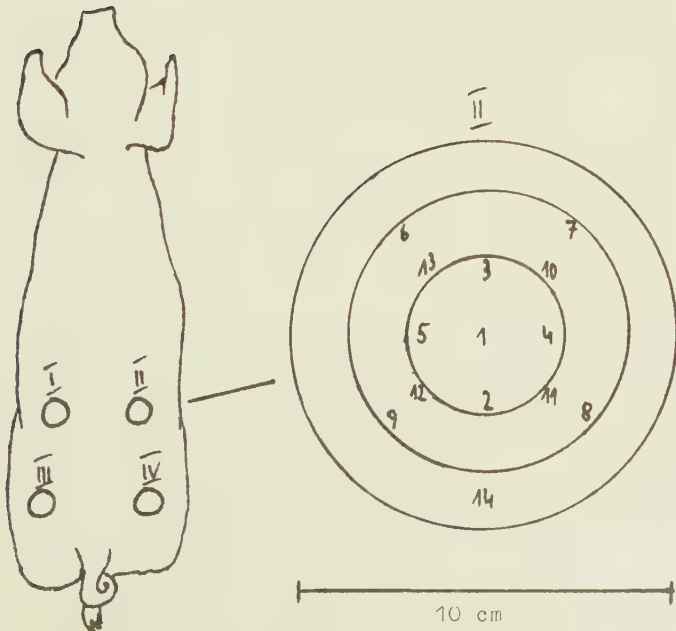
Injektionsareale und Injektionsstellen für die 14 - tägige Versuchsdauer:

- a: I s.c. Fehlinjektion M. long. dorsi
II tief i.m. lege artis M. long. dorsi
III s.c. Fehlinjektion M. glutaëus
IV tief i.m. lege artis M. glutaëus

- b: Injektionspunkte des Injektionsareals II geplant für
14 - tägige Versuchsdauer, beispielhaft dargestellt
für alle übrigen Injektionsareale

a:

b:



IV. 2.2. Injektionstiefen

Um eine sichere Lage der Kanülen bei der subkutanen Feininjektion im subkutanen Fettgewebe und bei der lege artis zu verabreichenden intramuskulären Injektion tief im Muskelgewebe zu gewährleisten, wurden die Injektionsstellen mittels Echolotes auf ihre Schichtdicken hin untersucht (WEHRHAHN ⁵¹).

Diese Dickenmessung erfolgte mit einem Impuls-Schallgerät und erlaubte eine korrekte Feststellung der Dicke des subkutanen Fettgewebes und des sich daran anschließenden Muskelgewebes. Das Gerät wird bislang lediglich in der Tierzucht und zur Bewertung von Tieren auf Auktionen verwandt, könnte jedoch auch zum Wohle von Patienten dem Arzt vor der Injektion einen Hinweis auf die individuellen Körperverhältnisse geben.

Nach den entsprechenden Messungen wurden die jeweiligen Injektionstiefen bestimmt:

Für die subkutanen Feininjektionen jeweils genau die Mitte der subkutanen Fettschicht,

für die lege artis auszuführenden tief intramuskulären Injektionen jeweils die Mitte der Muskelschicht.

(Siehe hierzu nachfolgende Tabelle 1).

Tabelle 1: Ermittlung der Injektionstiefen
mit Hilfe des Echolotes

Schwein	Inj.stelle I s.c. Fehl inj. M. long. dorsi links	Inj.stelle II inj. i.m. Inj. M. long. dorsi rechts	Inj.stelle III s.c. Fehl inj. M. glut. links	Inj.stelle IV inj. i.m. Inj. M. glut. rechts
A	Fettschicht- dicke 30 mm Inj.tiefe 15 mm	Fettschicht- dicke 30 mm Muskelschicht- dicke 80 mm Inj.tiefe 70 mm	Fettschicht- dicke 26 mm Inj.tiefe 13 mm	Fettschicht- dicke 30 mm Muskelschicht- dicke 80 mm Inj.tiefe 70 mm
B	F 26 mm I 13 mm	F 30 mm M 80 mm I 70 mm	F 28 mm I 14 mm	F 30 mm M 80 mm I 70 mm
C	F 50 mm I 25 mm	F 50 mm M 60 mm I 80 mm	F 42 mm I 21 mm	F 40 mm M 80 mm I 80 mm
D	F 26 mm I 13 mm	F 26 mm M 90 mm I 71 mm	F 34 mm I 17 mm	F 40 mm M 80 mm I 80 mm
E	F 20 mm I 10 mm	F 20 mm M 80 mm I 60 mm	F 30 mm I 15 mm	F 22 mm M 76 mm I 60 mm

Diese Methode der vorherigen "Auskultation" der Injektionsstelle erübrigte, in der täglichen Praxis angewandt, das Vorgehen nach von HOCHSTETTER (27), der mit langer Nadel usque ad os sticht, dann etwa 1 cm zurückzieht und nach fehlender Aspiration von Blut injiziert, wobei es neben dem ohnehin vorhandenen Injektionsschmerz außerdem zu einer Verletzung des Ieriosts kommen kann.

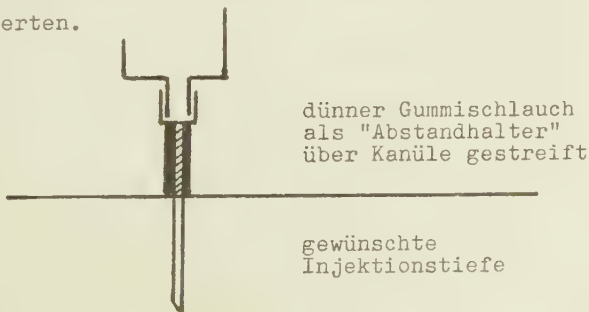
IV. 2.3. Injektionskanülen

Den Messungen zufolge wurden für die subkutanen Fehl-injektionen Einmal-Kanülen der Größe Nr. 1 (0,90 x 38 mm) verwendet.

Für die lege artis tief intramuskulär zu verabreichenden Injektionen wurden spezielle Kanülen der Größe 1,20 x 80 mm angefertigt, da sie in keinem Fachgeschäft vorrätig waren. Hieraus läßt sich erkennen, daß die für tief intramuskuläre Injektionen richtigen Kanülen nur selten verlangt werden. Das bestätigte uns auch der Fabrikant. Einmal-Kanülen dieser Größe waren überhaupt nicht lieferbar, so daß wir zu sterilisierende Kanülen mit angelötetem Luer-Lock herstellten, die auf die vorgesehenen Einmal-Spritzen paßten. Diese Kanülen wurden nach jedem Gebrauch im Autoklaven sterilisiert.

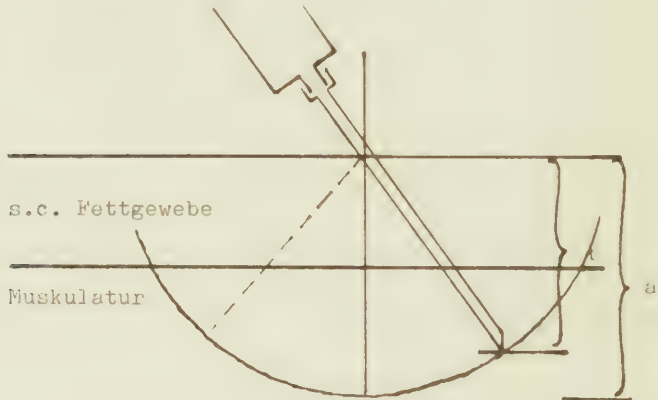
Die individuell ermittelten Injektionstiefen wurden praktisch dadurch erreicht, daß über die standardisierten Kanülen von 38 bzw. 80 mm Länge sterilisierbare dünne Gummischläuche passender Länge geführt wurden, die so als Abstandhalter dienten und ein tieferes Eindringen der Kanüle als vorgesehen verhinderten.

Skizze 5:



Auf das zur Körperoberfläche senkrechte Injizieren wurde besonders geachtet, da ein Abflachen des Injektionswinkels nach Untersuchungen von HÖHNE (26) immer zu einem Nichterreichen der vorgesehenen Injektionstiefe führt. Das verdeutlicht folgende Skizze:

Skizze 6: Beeinflussung der tatsächlich erreichten Injektionstiefe durch einen flacheren Injektionswinkel als 90°



a: gewünschte Injektionstiefe

b: tatsächlich erreichte Injektionstiefe
(je flacher der Injektionswinkel wird,
desto mehr wird von der vorgesehenen
Injektionstiefe abgewichen und die Gefahr
der subkutanen Fehlinjektion wächst.)

IV. 2.4. Medikamente

Die benutzten Präparate sind eingeführte, handelsübliche und in der täglichen Praxis erprobte und bewährte Antirheumatika:

"Butazolidin"	, Ciba-Geigy GmbH
"Ambene"	, L.Merckle GmbH & Co.
"Voltaren"	, Ciba-Geigy GmbH
"Dolo-Attritin"	, Atmos-Fritzsching & Co. GmbH.

Dem Schwein, das die Kontrollgruppe darstellte, wurde physiologische, d.h. 0,9 %ige Kochsalzlösung verabreicht.

Pharmakologisch gesehen handelt es sich bei dreien der Präparate (Butazolidin, Ambene, Dolo-Attritin) um phenylbutazon- also butazolidinhaltige Pharmaka, Steroide, die zur symptomatischen antirheumatischen Therapie verwandt werden (FORTH et al. ²¹).

Lediglich "Voltaren" ist ein nicht phenylbutazonhaltiges Präparat. Es enthält Diclofenac Natrium und ist eine neue, nicht steroidale Substanz mit ebenso symptomatischer antirheumatischer Wirkung, wie die butazolidinhaltigen Präparate (FEHR ¹⁸, KRUPP et al. ³⁵).

Sämtliche Präparate befinden sich in öliger Lösung. Lokale Gewebeschädigungen nach Injektionen von butazolidinhaltigen Medikamenten sind bekannt und verschiedenerseits beschrieben worden (KIENITZ/BRAUN-FALCO ³⁰, PERRET ³⁹, CHRIST ¹⁴).

Schädigungen nach Diclofenac Natrium - Injektionen sind bislang noch nicht erfaßt bzw. veröffentlicht worden.

Die Eigenschaften der Medikamente sind übereinstimmend antirheumatisch, entzündungshemmend, schmerzstillend und fiebersenkend. Kontraindikationen sind bei allen gleich Magen- und Darmulcera, hämorrhagische Diathesen und Störungen der Hämatopoese sowie Nieren- und Kreislaufstörungen.

Ebenso gleich ist bei allen Herstellern die Sorge vor der falschen Anwendung, der subkutanen Fehlinjektion und ihren Folgen, die sich in den Gebrauchsinformationen (24) ausdrückt:

- Butazolidin: "Die intraglutäale Butazolidin-Injektion muß langsam, sicher intramuskulär verabfolgt werden."

"Besonders bei adipösen Patienten ist darauf zu achten, daß die Injektion tief genug und nicht in das Fettgewebe erfolgt, da sonst Fettgewebsnekrosen entstehen können".

- Ambene: "Injektion tief, sicher i.m. und nicht in das Fettgewebe".

- Voltaren: "Tief intraplutäal injizieren."

- Dolo-Attritin: "Tief intraglutäal in den oberen äußeren Quadranten -/- mit einer langen Kanüle -/- langsam mit nur leichtem Druck -/- wird in das Fettgewebe und nicht tief in die Muskulatur injiziert (lange Nadel Nr. 1/6 cm), so besteht die Möglichkeit aseptischer Nekrosen."

IV. 2.5. Berechnung der Injektionsmengen

Nach 100 kg wurde die zu injizierende Menge der Medikamente nach dem metabolischen Körpergewicht für jedes Schwein individuell ausgerechnet. Siehe hierzu nachfolgende Tab.2.

Tabelle 2: Übersicht über Gewichte und Injektionsmengen
errechnet nach BRODY (10)

Schwein	Medikament	Tagesdosis Mensch 70 kg	Gewicht des Schweins	errechnete Menge	injizierte Menge
A	Butazolidin	3 ml	141 kg	5,04 ml	5 ml
B	Ambene	3 ml	170 kg	5,24 ml	6 ml
C	Voltaren	3 ml	190 kg	6,35 ml	6,5 ml
D	Delco- Attritin	4 ml	151 kg	7,12 ml	7 ml
E	0,9 % NaCl	3 ml	156 kg	5,47 ml	5,5 ml

IV. 2.6. Versuchsdauer

Die Versuchsdauer wurde auf 14 Tage begrenzt.

Während dieser 14 Tage sollten täglich jedem Schwein an allen 4 vorbereiteten und definierten Stellen die berechneten Injektionen in der vorher festgestellten Tiefe verabreicht werden.

Die Hersteller ⁽²⁴⁾ begrenzen die Zeit der Anwendung der intraglutäalen Injektionen teils ungenau, teils finden sich sehr genaue Angaben über die maximale Dauer von Injektionsserien:

-Butazolidin: "... als Anfangsdosis täglich 1 Ampulle intraglutäal -/- bei längerer Behandlungsdauer empfehlen sich, ..., sowie das Einschalten von 1 - 2 behandlungsfreien Tagen pro Woche."

-Ambone: "1 mal täglich, ..., Injektionslösung tief intraglutäal injizieren. Die Injektion bei Bedarf am nächsten, besser übernächsten Tag wiederholen. Insgesamt nicht mehr als 3 Injektionen in einer Folge verabreichen."

-Voltaren: "In allgemeinen 1 Ampulle pro Tag. Bei schweren Fällen können auch 2 Injektionen pro Tag verabreicht werden. Injektionsstelle wechseln. Später Übergang auf Dragées und Zäpfchen."

-Doliprätitin: "Tritt nach einwöchiger Injektionsbehandlung keine Besserung ein, ist von einer weiteren Anwendung abzusehen."

Da trotz dieser teils offenen, teils verschleierten Warnungen die Medikamente in Fällen, in denen beim Patienten keine Linderung erreicht werden kann, über diese Anwendungsgrenzen hinaus injiziert werden (21), wurde die Versuchsdauer von 14 Tagen als durchaus realistisch angesehen.

Prinzipiell richtet sich die klinische Anwendung der benutzten Präparate nach der Grunderkrankung. Sie wird gewöhnlich einen Zyklus von 10 Injektionen umfassen. In der Überzahl der Fälle werden Injektionsserien von 2 - 3 Injektionen ausreichen. Bei schweren rheumatischen Beschwerden wird im allgemeinen mehr injiziert.

Die Versuchsdauer wurde auf 14 Tage festgelegt, weil wir durch die 2 - wöchige Anwendung die zu erwartenden Veränderungen auch sicher provozieren wollten. Nur so konnten wir einen sicheren Aufschluß über die zu beantwortenden Fragen erhalten.

Schließlich sollte nach Versuchsende festgestellt werden, ob durch die subkutane Fehlinjektion Nekrosen im Sinne der Embolia cutis medicamentosa bewirkt werden. Bei dieser 14 - täglichen Versuchszeit war zuverlässig mit pathologischen Veränderungen zu rechnen.

IV. 2.7. Temperaturmessungen

Messungen der Hautoberflächentemperatur in den Injektionsarealen von 10 cm Durchmesser und den Injektionsstellen und einem Vergleichspunkt, sowie der Körperkerntemperatur wurden am Tage "0" und an jedem weiteren Versuchstag nach den Injektionen vorgenommen, um das typische Verhalten der Wärmeentwicklung bei der Entzündung beobachten zu können.

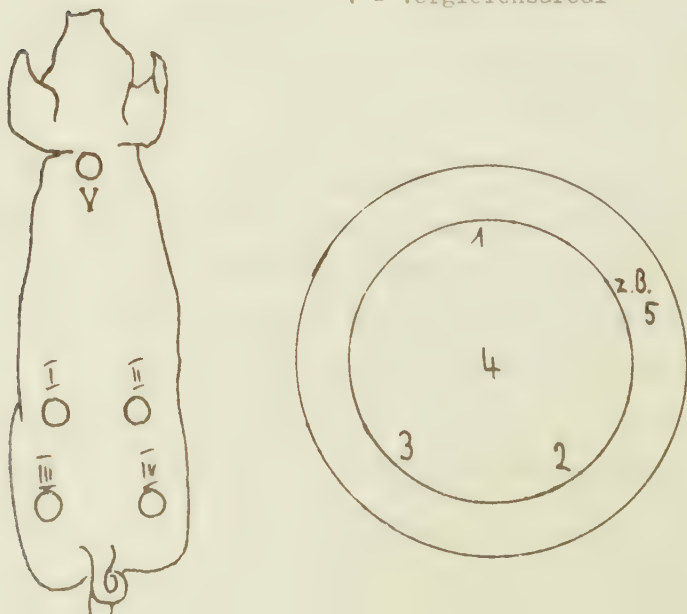
Hierzu wurden vorher in jedem Injektionsareal (I - IV) 4 ständige Referenzpunkte bestimmt, der 5. Punkt war die Injektionsstelle des Tages selbst, also eine Variable.

Skizze 7: Messstellen für Temperaturmessungen:

Punkte 1 - 4 in allen Arealen ständig,

Punkt 5 variabel = Injektionsstelle des Tages

V = Vergleichsareal



Aus diesen 5 Meßpunkten eines Injektionsareals wurde der Mittelwert errechnet, um so zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen.

Überdies wurden dieselben Messungen an einem völlig integren unberührten Oberflächenareal des Tieres im Bereich der gut durchbluteten Nackenmuskulatur gemacht, um diese Werte ebenfalls in Relation zu den Injektionsarealen setzen zu können. Die Körperkerntemperatur wurde ebenfalls täglich gemessen, um bei einem Anstieg der Hautoberflächentemperatur beurteilen zu können, ob vielleicht ein generalisierter entzündlicher Prozeß im Körper der Tiere vor sich gehe und so das Ergebnis der Oberflächentemperaturmessungen verfälschte.

Die Messungen wurden mit einem amtlich geeichten medizinischen Elektrothermometer (Thermovit 4000, Sekunden Thermometer, Atmos) durchgeführt.

Für die Hauttemperaturmessungen stand ein spezieller Hautfühler zur Verfügung, dessen 8 mm große Sonde lediglich auf den gewünschten Meßpunkt gehalten zu werden brauchte. Binnen kurzem war auf der Skala die Temperatur dieses Punktes ablesbar.

Mit demselben Thermometer, jedoch mit einem anderen Fühler, einer steckbaren Sonde, wurde die Körperkerntemperatur zuverlässig ermittelt.

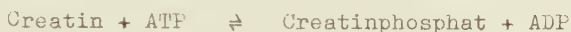
Relationen sollten nach Versuchsende hergestellt werden zwischen:

1. den Arealen der s.c. Fehlinjektion untereinander
2. den Arealen der i.m. Injektion lege artis untereinander
3. den Arealen der s.c. Fehlinjektion mit denen der i.m. Injektion lege artis untereinander
4. zwischen allen Injektionsarealen und den Vergleichsarealen
5. zwischen allen Arealen und der Körperkerntemperatur.

IV. 2.8. Bestimmung der Creatin-Kinase

Die Creatin-Kinase (CK) ist ein Enzym, das zuerst in Skelettmuskelextrakten gefunden wurde.

Es katalysiert die Reaktion:



Creatinphosphat dient im Muskel als Energiespeicher, der für den Fall der Kontraktion für die rasche Nachlieferung des erforderlichen ATP sorgt (EBASHI/TOYOKURA ¹⁶).

Ein meßbarer Anstieg der CK-Aktivität ist u.a. bei Schädigungen der Skelett- und Herzmuskulatur, Krämpfen und motorischer Unruhe zu verzeichnen (CACACE ¹³, KRAFT ³³). Das wichtigste Indikationsgebiet der CK-Aktivitätsbestimmung in der Veterinärmedizin sind die Muskelerkrankungen, in der Humanmedizin vor allem diejenigen der Herzmuskulatur. Sowohl die primären Muskelerkrankungen als auch sekundäre Schädigungen der Skelettmuskulatur verursachen eine Erhöhung der CK-Aktivität im Serum.

Die CK-Aktivität steigt je nach Umfang der Traumatisierung nach Unfällen und chirurgischen Eingriffen an.

Auch intramuskuläre Injektionen von Pharmaka können das Ansteigen von CK-Werten zur Folge haben (FLAMMER et al. ¹⁹, STEINNESS et al. ⁴⁷ und ⁴⁸).

Folgende Zustandsbilder sind bei der Erhöhung der CK-Aktivität im Serum gegeneinander abzugrenzen:

1. Herzinfarkt
2. Angina pectoris
3. Skelettmuskeltrauma
4. Intramuskuläre Injektion
5. Intoxikationen verschiedener Art
6. Anästhesiologische Prozeduren
7. Apoplektischer Insult
8. Muskelerkrankungen
9. Sonstiges

(WICHERT et al. ⁵²).

Gerade beim Schwein zeigt die CK einen enormen Anstieg in Fällen der Muskelschädigung. Hier kann die CK geradezu als Indikator für die Bereitschaft zur Laktatstrepnie angesehen werden. Demzufolge sollte die Ermittlung der CK an einigen Tagen, Tag 0, 2, 9 und 14, zur labortechnischen Beweisführung von vermuteten Schädigungen der Muskulatur durch die Injektionen bereits vor der Sektion dienen.

Der Normwert der CK für Schweine der Deutschen Landrasse liegt bei 1.250 mU/ml. Abweichungen bzw. ein Ansteigen auf höhere Werte wären als Indiz für injektionsbedingte Muskelzerstörungen zu werten.

Die CK wurde mit einem photometrischen Test, dem Monotest CK NAC der Fa. Boehringer Mannheim GmbH, ermittelt (BOEHRINGER DIAGNOSTICA 7 und 8).

IV. 2.9. Sichtbefund, fotografische Dokumentation

Der tägliche Sichtbefund bei der Arbeit des Injizierens, des Messens und der Tierpflege bedarf keiner besonderen Erläuterung. Das hauptaugenmerk war auf Veränderungen der Injektionsareale bezüglich Färbung, Schattierung sowie eventueller Erhabenheiten zu richten. keinesfalls jedoch sollte neben diesen rein projektbedingten Wahrnehmungen der Allgemeinzustand der Tiere vernachlässigt werden.

Es sollte jeder Versuchstag fotografisch festgehalten werden, wodurch das procedere der Arbeit dokumentiert werden konnte. Und zwar in Einzelaufnahmen der Injektionsareale, sowie in Kombinationsaufnahmen, die die Folgen der verschiedenen Injektionsarten anschaulich gegenüberstellen sollten.

IV. 2.10. Tastbefund

Die Injektionsareale waren täglich zu palpieren und der Palpationsbefund mit dem der anderen Seite bzw. dem der unberührten Haut zu vergleichen.

IV. 2.11. Versuchsprotokoll

Während des gesamten Versuches war ein Protokoll zu führen, das tägliche Routinemaßnahmen und besondere Ereignisse festhielt, insbesondere waren Reaktionen der Tiere zu vermerken.

IV. 2.12. Makroskopischer Befund

Nach Ablauf des Versuchs, d.h. am 15. Tag war der makroskopische Befund bei der Sektion zu erheben und fotografisch zu dokumentieren.

IV. 2.13. Histologischer Befund

Sodann waren histologische Präparate aller Injektionsareale anzufertigen, die einzeln zu begutachten und mit den übrigen zu vergleichen waren.

Besonderes Augenmerk galt wieder der zu erwartenden Diskrepanz beider Injektionsarten.

IV. 3. Ergebnisse

Aus den erläuterten Versuchs- und Mekreihen ergaben sich folgende Ergebnisse:

IV. 3.1. Temperaturmessungen

Als erstes Kardinalsymptom einer Entzündung wäre bereits wenige Minuten nach Einwirkung des Reizes ein örtlicher, auf wenige Zellen beschränkter Gewebeschaden, eine Nekrose, zu erwarten gewesen. Hierdurch erweitern sich benachbarte Arteriolen und Kapillaren, was eine beschleunigte Durchblutung als Reaktion zur Folge hätte. Diese Reaktion käme optisch durch Rubor = Rötung zur Wirkung. (BECKER/MORGENROTH⁴).

Durch die Weitstellung der Blutstrombahn und die dadurch ausgelöste vermehrte arterielle Durchblutung und Erhöhung der Stoffwechselvorgänge wäre eine lokale Temperaturerhöhung an der Hautoberfläche zu erwarten gewesen. Calor = Wärme wäre somit das zweite Kardinalsymptom. Und dies vor allem jeweils in den Arealen I und III, an denen subkutan fehlinjiziert wurde, denn im Vergleich zu den Arealen II und IV erwarteten wir dort höhere Temperaturen, da ja der Reiz wesentlich dichter unter der Hautoberfläche gesetzt wurde.

Allein die Theorie trug, denn bei sämtlichen Tieren waren an den Arealen I und III durchweg keine höheren Temperaturen

zu messen als bei den Arealen II und IV. Sie differierten völlig regellos:

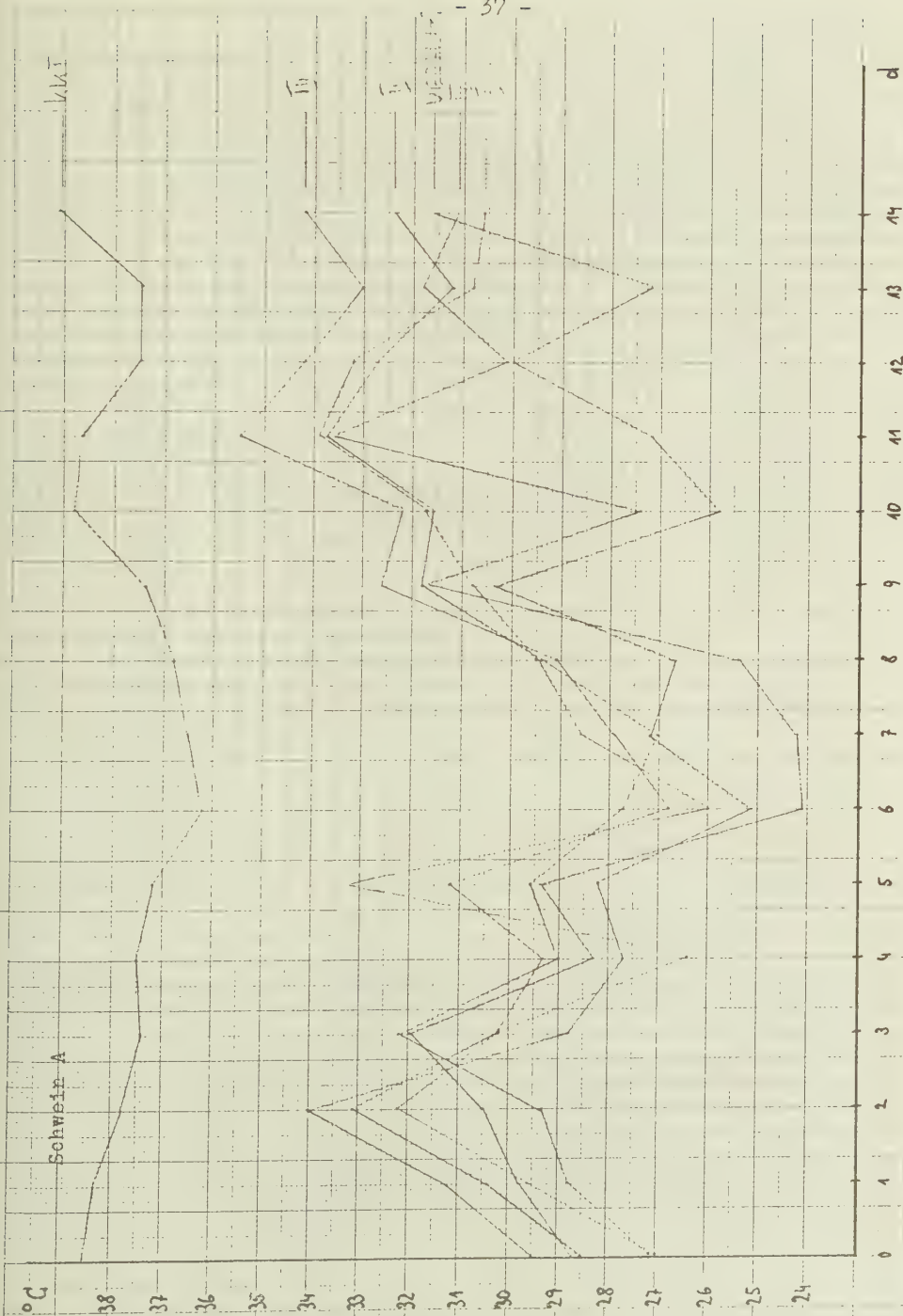
einmal wiesen die Stellen der subkutanen Fehlinjektion höhere Temperaturen auf, einmal die Stellen der intramuskulären Injektion lege artis. Die Temperaturen der Vergleichspunkte, die völlig unbeschadet geblieben waren, paßten sich in etwa dem Temperaturverlauf der Injektionsstellen an.

Dies zeigen frisch nachstehende Temperaturdiagramme, die die Regellosigkeit der Temperaturen an den einzelnen Tagen und somit die Unabhängigkeit der Temperaturen von der Injektionstechnik verdeutlichen sollen.

Einzig und allein verantwortlich für die mitunter starken Abweichungen zwischen den Meßtagen scheint die jeweils an dem betreffenden Tag herrschende Innentemperatur des Stalles zu sein, in dem die Tiere untergebracht waren. So zeigen die Kurven aller Tiere am 6. und 7. Tag einen auffälligen Abfall, ja selbst der Körperkerntemperatur, der nur mit dem Absinken der Stalltemperatur von 13 °C auf 8 °C begründet werden kann.

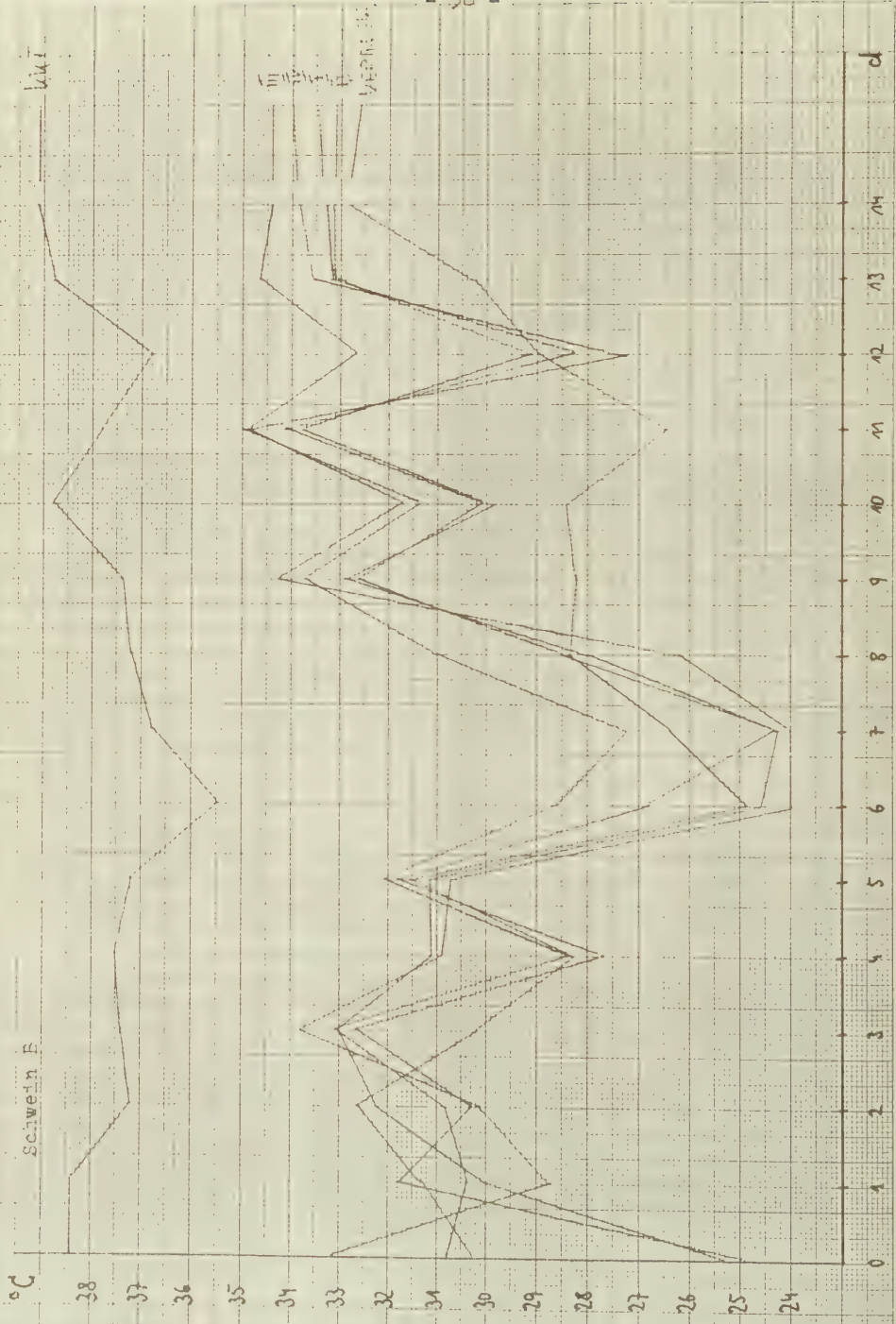
Aseptische Nekrosen scheinen demzufolge im Gegensatz zu entzündlichen Nekrosen nicht mit den Symptomen der Röte- und Wärmeentwicklung einherzugehen.

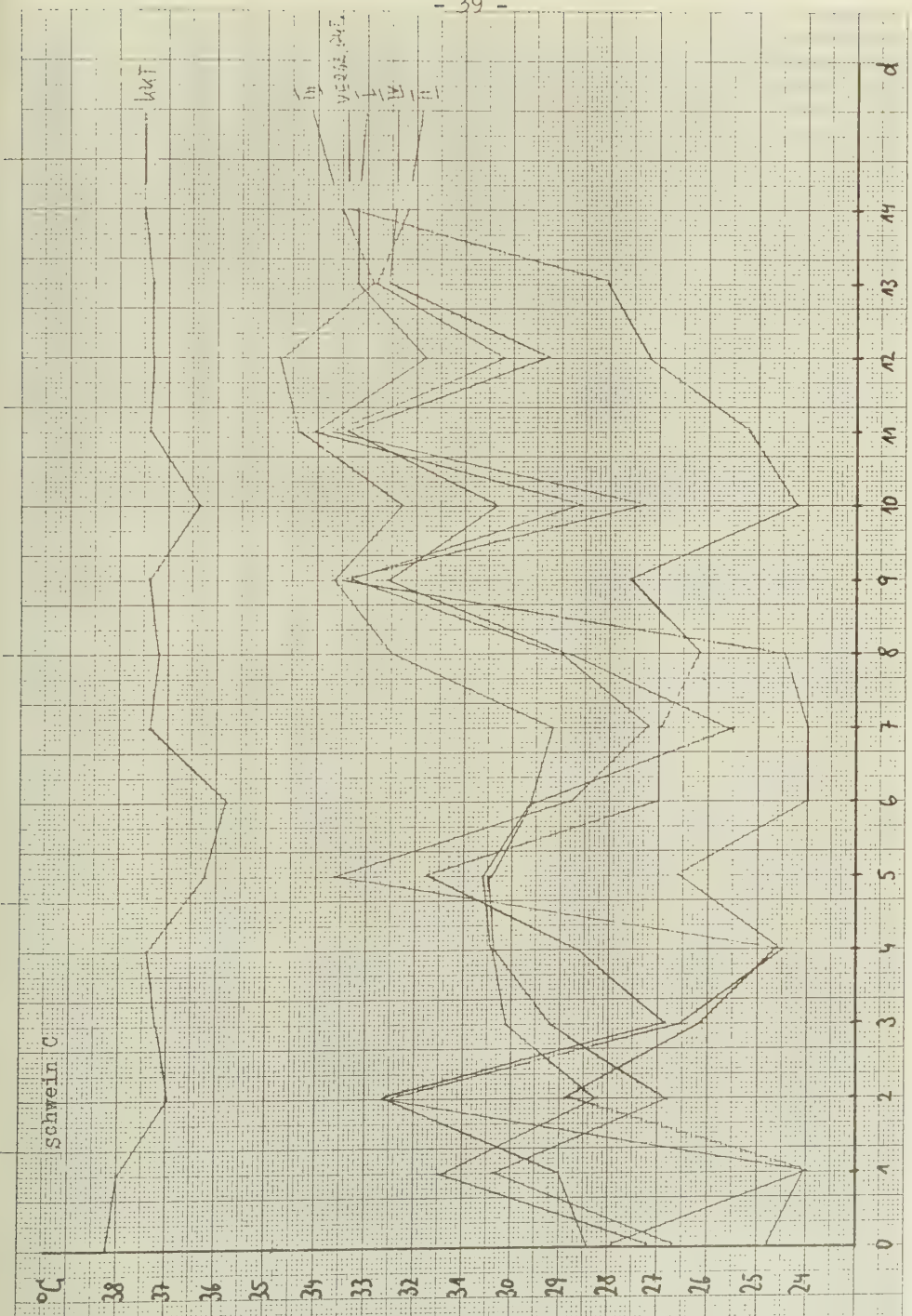
Hautoberflächentemperaturen geben folglich keinerlei Hinweise auf eventuelle Nekrosen nach Injektionen.

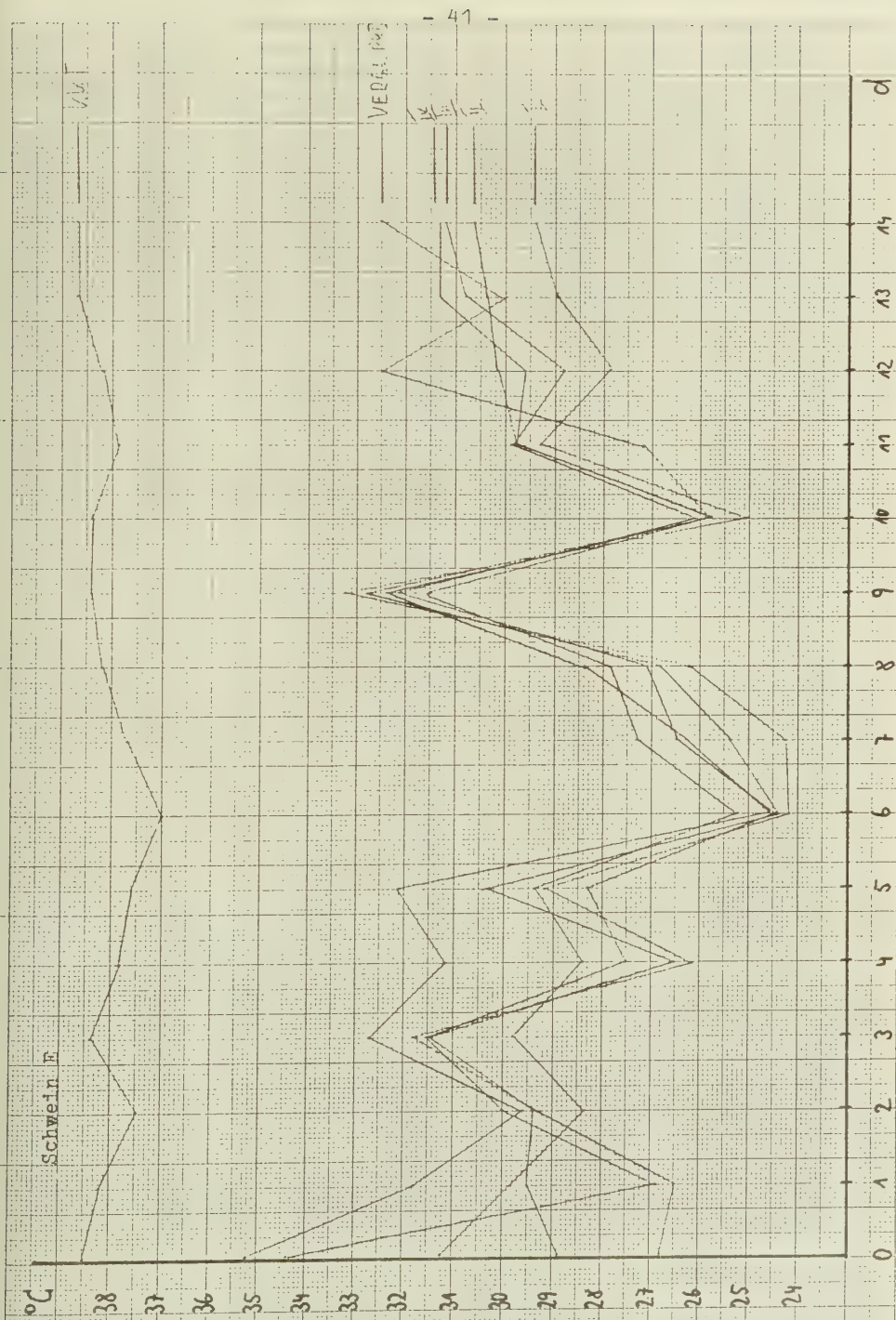


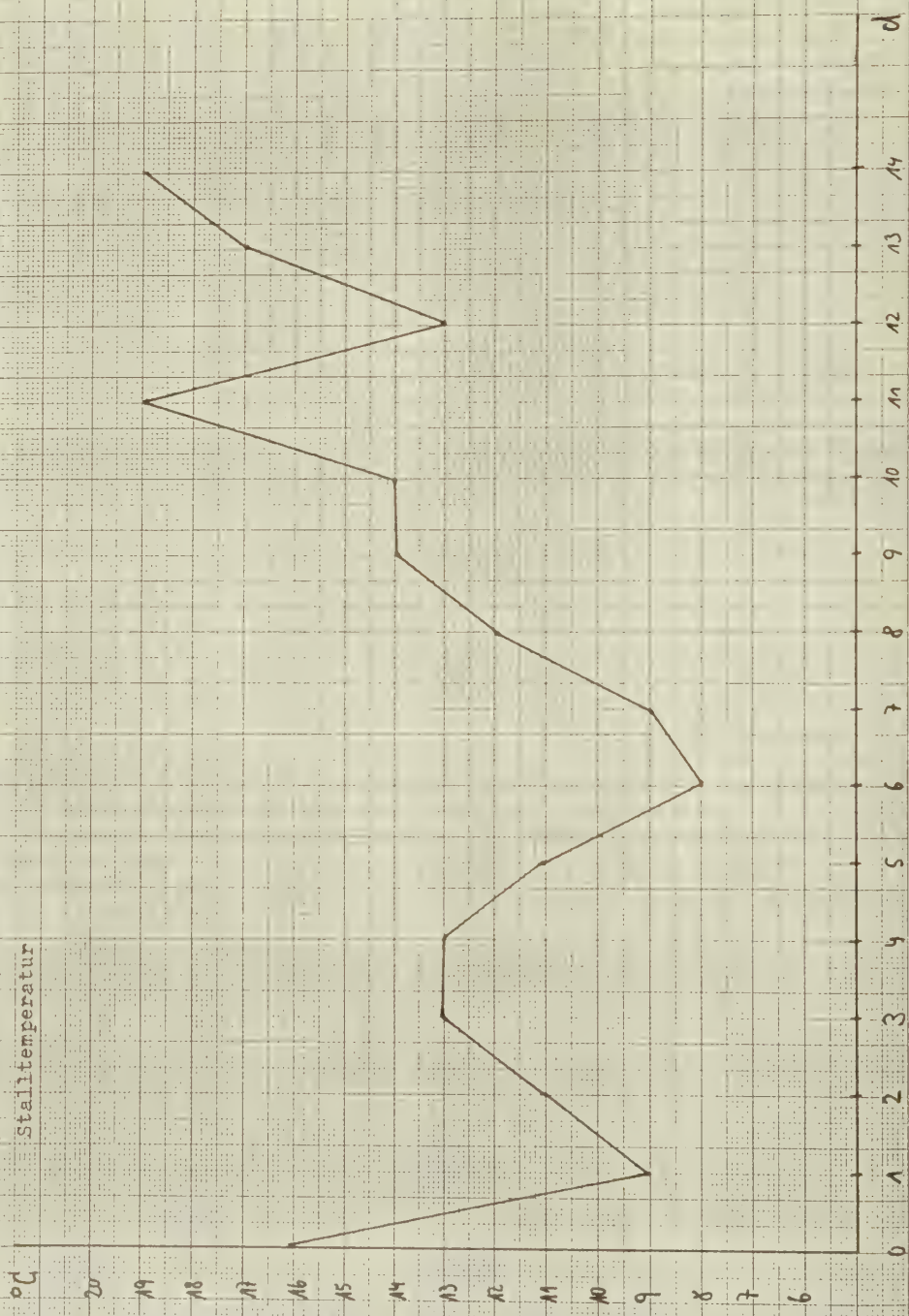
Scwein F

luft









IV. 3.2. Bestimmung der Creatin-kinase (CK)

Bei einer längeren Anwendung intramuskulär zu verabreichender Pharmaka war eine Läsion der Muskulatur und somit ein Ansteigen der CK zu erwarten, vor allem war mit Höchstwerten bei Versuchsende zu rechnen (SCHULZE et al. ⁴³).

Am Tage "0", dem Tag vor Versuchsbeginn, wurden erste Messungen vorgenommen, um den Ausgangswert zu erhalten. Fast alle Tiere wiesen Werte im Normbereich bis 1.250 mU/ml auf:

A 900, B 371, C 1.386 und D 1.180, was auf völlig unversehrte Muskulatur schließen ließ.

Lediglich E bot einen überhöhten Wert von 3.575 mU/ml, was durch den bei der Blutentnahme verursachten Streß und die dadurch erhöhte Muskelaktivität erklärbar war.

E gewöhnte sich erst langsam an die Blutentnahme und Medikation.

Am zweiten Tag zeigte sich das erwartete Bild: die CK war bei allen Tieren mit Ausnahme E's gestiegen. E's Wert war geringfügig gesunken aber immer noch, wahrscheinlich streßbedingt, erhöht:

A 3.600, B 2.100, C 2.750, D 1.850 und E 3.000 mU/ml.

Die dritte Messung wurde am 9. Tag vorgenommen. Sie ergab Erhöhungen bei A, D und E:

A 4.210, D 2.030 und E 3.350 mU/ml.

Die Werte von B und C sanken auf:

B 1.030 und C 2.174 mU/ml.

Der letzte Versuchstag, Tag 14, brachte folgende Ergebnisse: einen Anstieg bei A, B, C und D, einen Abfall des Wertes von E:

A 7.300, B 1.500, C 8.500, D 5.000 und E 490 mU/ml.

Somit waren die erwarteten Höchstwerte nach 14-tägiger Injektionskur bei drei Tieren nachzuweisen:

A 7.300, C 8.500 und D 5.000 mU/ml,

was für umfangreiche Gewebsschädigungen spricht.

B wies am 2. Tag einen um 600 mU/ml höheren Wert auf als am 14. Tag. Gegenüber dem Tag "0" jedoch war der Wert stark erhöht.

Lediglich E, dem physiologische Kochsalzlösung verabreicht worden war, wies am letzten Tag den niedrigsten Wert der gesamten Versuchsdauer auf, 490 mU/ml, was für ein völlig unverletztes und intaktes Muskelgewebe spricht.

Die CK ist folglich ein taugliches Mittel, Gewebeläsionen ohne histologische Untersuchung, die immer eine Gewebentnahme voraussetzt, festzustellen.

Alle vier Pharmaka setzten diesen Ergebnissen zufolge umfangreiche Schäden in der Muskulatur, physiologische Kochsalzlösung hingegen wirkt nicht gewebeschädigend.

Zur Übersicht siehe nachfolgende Tabelle 3:

Tabelle 3:

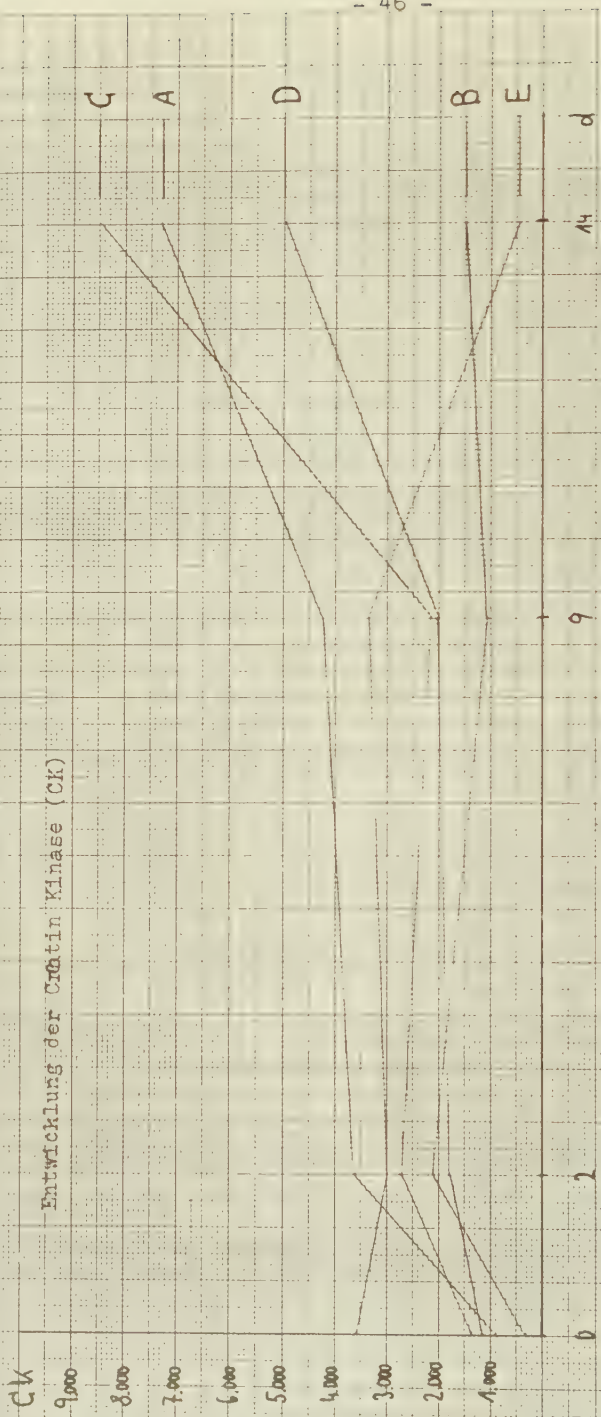
Alle Ergebnisse der Creatin-Kinase (CK) - Bestimmung
im Überblick:

Tage	0	2	9	14
------	---	---	---	----

Schwein

A	900	3.600	4.210	7.300
B	371	2.100	1.030	1.500
C	1.386	2.750	2.174	8.500
D	1.180	1.850	2.030	5.000
E	3.575	3.000	3.350	490

Grafische Darstellung hierzu im nachstehenden
Diagramm.



IV. 4.5. Sichtbefund, Fotografische Dokumentation,
Tastbefund, Versuchsprotokoll

Um die Entwicklung der verschiedenen Injektionsareale unter obenstehenden Gesichtspunkten darstellen zu können, werden alle Kriterien gemeinsam bei jeweils einem Tier beschrieben. Der besseren Übersicht wegen erfolgt dies nach Tieren und somit nach Medikamenten getrennt.

Fotografische Dokumentation hierzu siehe S. 55 - 62.

Tier A, Butazolidin:

Das Tier befand sich während der gesamten Versuchsdauer in einem sehr guten Allgemeinzustand.

Bis zum 11. Versuchstag ergab der Sichtbefund keinerlei Besonderheiten, auch der Tastbefund ergab keine Vernärtungen oder Erhabenheiten der Injektionsareale.

Am 11. Tag bildete sich im Injektionsareal I, subkutane Fehlinjektion am M. longissimus dorsi, wenige Minuten nach der Injektion eine 3 x 4 cm große, unregelmäßig zackig begrenzte, livid bläulich-violette Marmorierung der Haut, in deren Mitte sich einige ebenso unregelmäßig angeordnete weiß-gelbliche Inseln befanden (Abb. 1).

Es handelte sich um eine Nekrose im Sinne einer Embolia cutis medicamentosa.

Die Palpation dieses Bezirks ergab, daß diese Veränderung im Vergleich zur unveränderten Umgebung brettnart war. Eine besondere Schmerzentwicklung schien weder von der vorausgegangenen Injektion selbst noch von der Palpation auszugehen.

Die Ursache eines solchen Phänomens liegt immer in der subkutanen Fehlinjektion und wurde nach vermeintlich intramuskulären Injektionen des öfteren beobachtet und auch veröffentlicht. Nach ARNETH (1) und GABKA (22) kommt es bereits während der Injektion oder Sekunden bis Minuten später zu einem arteriellen Verschuß im Bereich der Subkutis, wobei das subkutane Fettgewebe mit seiner Affinität zu dem butazolidinhaltigen Pharmakon durchtränkt, die sehr früh in Erscheinung tretende umfangreiche Ausdehnung erklärt. KLEINER und BRACH-FALEK (30) berichten über umschriebene Hautnekrosen nach der Injektion von Butazolidinderivaten, die scheinbar ähnlich verliefen, wie wir sie während unserer Versuche erlebten.

Am Folgetag, dem 12. Versuchstag, war die violette Marmorierung einer bräunlichen gewichen, auch waren die weiß-gelben, scharf begrenzten Inseln nicht mehr vorhanden. Die Palpation ergab wiederum bretthartes Gewebe. Auch hatte sich die vorher zackige, scharf begrenzte Embolia cutis medicamentosa etwas verkleinert, d.h. die Zacken verblaßten langsam und es blieb ein rundlicher dunkelbrauner Fleck von etwa 3,5 cm Durchmesser zurück, dessen Rand eine gelblich-weiße Färbung annahm.

Die neuerliche Injektion am 12. Versuchstag ergab keinerlei zusätzliche Veränderung.

Am 13. Tag blieb der Befund wie am 12. Versuchstag, lediglich die Ränder der Nekrose fielen tastbar unter das Niveau der umgebenden intakten Haut ab. Diese Vertiefung betrug etwa 1 mm.

Vor der Injektion des 14. Tages im Areal I war der Befund wie am Tage zuvor. Nach der Injektion jedoch bildete sich um die Injektionsstelle herum dasselbe Phänomen wie am 11. Tag noch einmal: Es breitete sich in Minuten-schnelle eine nekrotische Hautveränderung im Sinne der beschriebenen Embolia cutis medicamentosa um die Injektionsstelle aus. Diesmal war sie länglicher konfiguriert, etwa 2,5 cm lang und 1,5 cm breit und wies ebenfalls einen gezackten Rand auf. In ihrem Zentrum fanden sich wiederum weißlich-gelbe Inseln (Abb. 2).

Zum Vergleich ein Bild, das beide Injektionsstellen gegenüberstellt: Links die subkutane Fehlinjektion, rechts die der i.m. Injektion lege artis, die keinerlei Hautveränderung aufweist nach 14-tägiger Injektionskur (Abb. 3).

Am Tage 15 waren die scharfzackigen Ränder der neuen Nekrose ebenfalls verstrichen und es zeichnete sich deutlich die Tendenz des Konfluierens beider Nekrosen ab (Abb. 4).

Die übrigen Injektionsareale, an denen i.m. lege artis injiziert wurde und die Stelle III, an der ebenfalls s.c. fehlinjiziert wurde, blieben während der gesamten Versuchsdauer ohne sichtbare oder zu palpierende Veränderungen. Lediglich die Stelle III (s.c. Fehlinjektion M. glut.) wies am letzten Versuchstag eine harte Schwellung gegenüber dem umliegenden Gewebe auf.

Tier B, Ambene:

Die ersten 10 Versuchstage verliefen wie auch bei Tier A ohne besondere Vorkommnisse. Mithliche Areale wiesen keine Besonderheiten auf, weder Erhabenheiten noch Verfärbungen oder Verhärtungen.

Erst am 11. Tag trat unmittelbar nach der Injektion an der Stelle I (s.c. Fehlinjektion M. long.) in sehr verminderter und abgeschwächter Form eine violette Marmorierung der Haut auf, die jedoch bretthart zu palpieren war. Gelb-weiße Inseln innerhalb dieser Verfärbung waren nicht zu beobachten. Eine Verletzung der Oberhaut war nicht sichtbar. Es handelte sich ebenfalls um die abgeschwächte Form einer Nekrose im Sinne der Embolia cutis medicamentosa. Alle übrigen Areale waren ohne pathologischen Befund.

An den folgenden Tagen weitete sich diese Stelle nach den Injektionen jeweils etwas aus, so daß sie am 14. Tag als Fläche von etwa 4 x 6 cm imponierte. Auffällig war eine blaß-violette Verfärbung ohne Inseln mit nunmehr teilweise gezacktem Rand, der nicht überall klar gegen das integrale

Die Stelle war nach wie vor bretthart, nicht erhaben oder eingesunken. Zum Vergleich 2 Abbildungen des 14. Versuchstages (Abb. 5 + 6).

Die übrigen Areale waren ohne jede Veränderung.

Tier C, Voltaren:

Bei Tier C kam es ebenfalls während der ersten 10 Tage nicht zu optischen oder palpierbaren Veränderungen.

Am 11. Tag imponierte lediglich an der Stelle I (s.c.fehl-injiziert am M. long. dorsi) eine farblich völlig unauffällige Verhärtung von 2 x 2 cm Größe.

Diese Verhärtung blieb bis zum Versuchsende bestehen, ohne sich auszudehnen oder farblich zu verändern.

Am 14. Tag war zusätzlich noch an der Stelle III (s.c. fehl-injiziert am M. glutaesus) eine 5-Mark-Stück große Verhärtung zu palpieren.

Allerdings war auch sie ohne farbliche Veränderung.

Die Stellen, an denen lege artis tief intramuskulär injiziert worden war, wiesen keinerlei pathologische Veränderungen auf.

Siehe hierzu Abb. 7.

Tier D, Dolo-Attritin:

Bis zum 5. Tag traten keine Besonderheiten auf.

Am 5. Versuchstag zeigte sich eine sichtbare Erhebung an der Stelle I (s.c. Fehlinjektion M. long. dorsi), die sich hart anfühlte. Am nächsten Tag war diese erhaltene Verhärtung verschwunden, war jedoch etwa 3 Stunden nach der Injektion an dieser Stelle in gleichem Ausmaß wieder vorhanden. Diese harte Erhabenheit blieb von da an bestehen bzw. vergrößerte sich und erreichte am verläufigen Gipfel an Ausdehnung am 11. Tag, als die Erhabenheit ca. 10 mm an Höhe erreichte und fast die Hälfte des Injektionsareals I mit ca. 5 cm Durchmesser ausfüllte. Das Areal fühlte sich hart an, wies jedoch nicht die für die nekrotische Embolia cutis medicamentosa typische bläulich-violette Marmorierung auf. Ein Palpations- oder Druckschmerz war nicht zu bemerken.

Erst am 12. Tag reagierte das Tier druckempfindlich. Eine minimale bläuliche Verfärbung eines etwa markstückgroßen Gebietes in der Mitte des Areals kam ebenfalls am 12. Tag hinzu.

Am 13. Tag nahm die Schwellung an Ausmaß und Höhe zu. Es bestand starke Druckschmerzhaftigkeit, jedoch nur eine kaum wahrnehmbare Verfärbung.

Am 14. Tag war nach wie vor kaum eine Farbveränderung zu bemerken, jedoch hatte sich die Schwellung jetzt so ausgebreitet, daß sie fast das gesamte Injektionsareal von einem Durchmesser von 10 cm ausfüllte und ca. 15 mm Höhe in ihrem Zentrum erreichte. Es handelte sich um eine derbe Schwellung ohne jede Fluktuation.

Siehe hierzu Abb. 6 + 9.

Sämtliche übrigen Areale, insbesondere das Areal III, an dem ebenfalls subkutan fehlinjiziert worden war, waren von Versuchsbeginn an ohne pathologischen Befund geblieben.

Tier E, physiologische Kochsalzlösung:

Tier E wies, wie erwartet, während der gesamten Versuchsdauer keinerlei Veränderungen auf, die mit den Kochsalzinjektionen, seien sie nun lege artis oder subkutan erfolgt, in Verbindung gebracht werden konnten.

Lediglich einige gut verheilende Injektionsstellen waren nach 14 Tagen zu sehen, die meisten waren bereits bestens verheilt. Es entwickelten sich weder Schwellungen noch Verhärtungen oder gar Nekrosen im Sinne der Embolia cutis medicamentosa. Und dies, obwohl selbstverständlich in den Arealen I und III ebenso fehlinjiziert worden war wie bei den übrigen Tieren.

Es müssen also mehrere Faktoren zusammentreffen, bevor sich ein solch pathologisches Bild, wie das der Nekrose, bietet. Es kann dies z.B. das kumulieren gewebetoxischer Pharmaka in Verbindung mit der falschen Injektionstechnik sein. Kochsalzlosung fehlinjiziert verursachte jedenfalls keinerlei Schäden.

Während des Versuchs fiel auf, daß die Tiere A, B, C und D, also Tiere, denen Antirheumatika verabreicht wurden, spätestens vom 3. Tage an bei den 4 täglichen Injektionen völlig indolent, d.h. eigentlich überhaupt nicht reagierten: Sie nahmen sie völlig gelassen hin.

Tier E jedoch verspürte täglich den Injektionsschmerz und reagierte dementsprechend unwillig.

Die Erklärung liegt wahrscheinlich darin, daß das Tier E einerseits keine Pharmaka erhielt, andererseits, daß es keine Gewebeschädigung aufwies und demzufolge "normal" reagierte.

Abb. 10 - 13.

Fotografische Dokumentation:

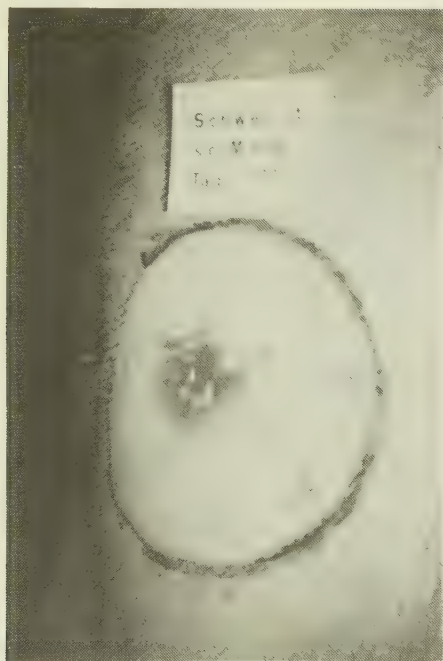
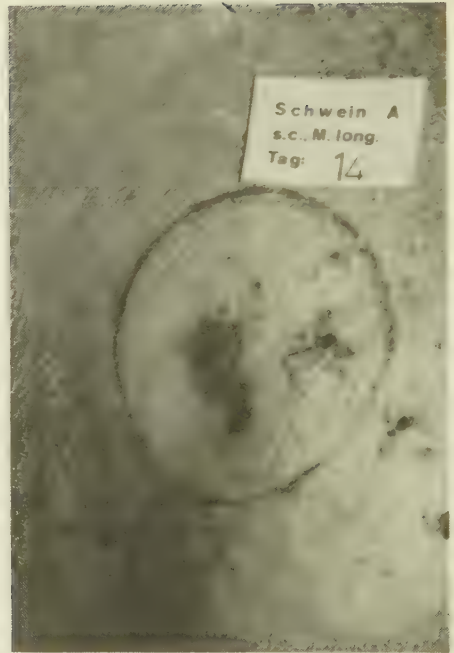


Abb. 1: Nekrose im Sinne der Embolia cutis medicamentosa, die sich bei Schwein A am 11. Tag kurz nach der subkutanen Fehlinjektion ausbildete. (Text hierzu siehe S. 47).

Abl. 2:

Weitere Nekrose, die
sich am 14. Tag zu-
sätzlich ergab.

(Text S. 49)



Abl. 3:

Vergleich zwischen der subkutanen Fehlinjektion (links im
Bild) und der i.m. Injektion lege artis (rechts im Bild)

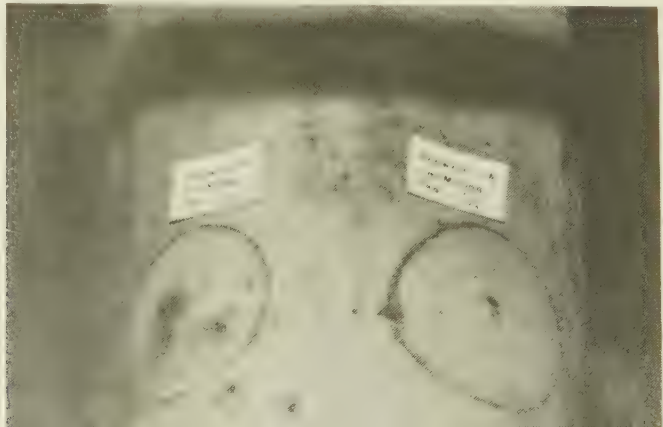


Abb. 4:

Zustand der Nekrosen am 15. Versuchstag.

(Text S. 49)

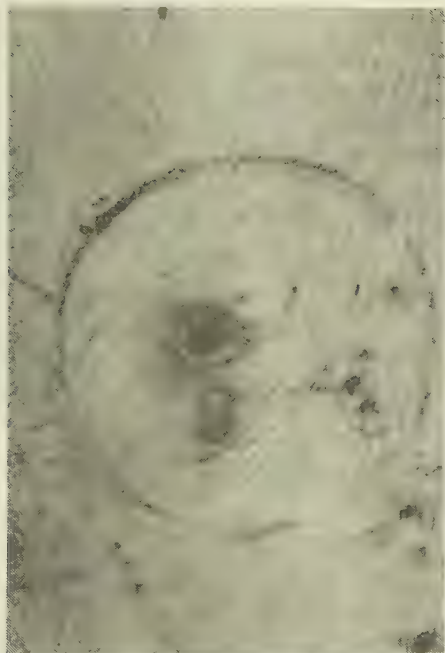


Abb. 2:

Leichte Verfärbung der
Injektionsstelle I
(subkutane Fehlinjektion)
am Tage 14 bei Schwein B.
(Text S. 51)

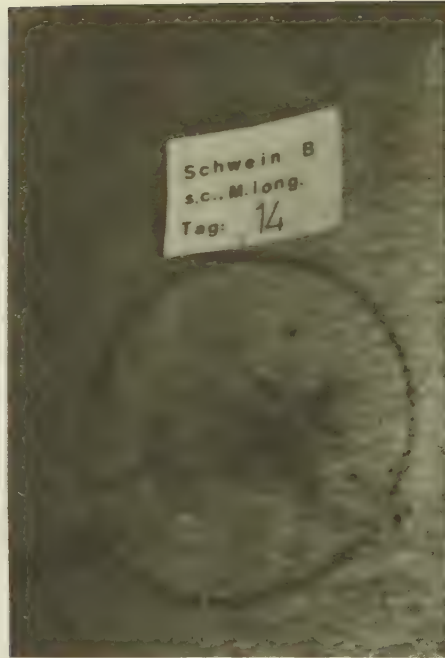


Abb. 6:

Vergleich zwischen der subkutanen Fehlinjektion (links im
Bild) und der i.m. Injektion lege artis (rechts im Bild)



Abb. 7:

Verhärtung der Stelle I bei Schwein C (s.c. Fehlinjektion M. long.), Stelle II (i.m. lege artis) weist demgegenüber keinerlei pathologische Veränderungen auf.

(Text hierzu S. 51)

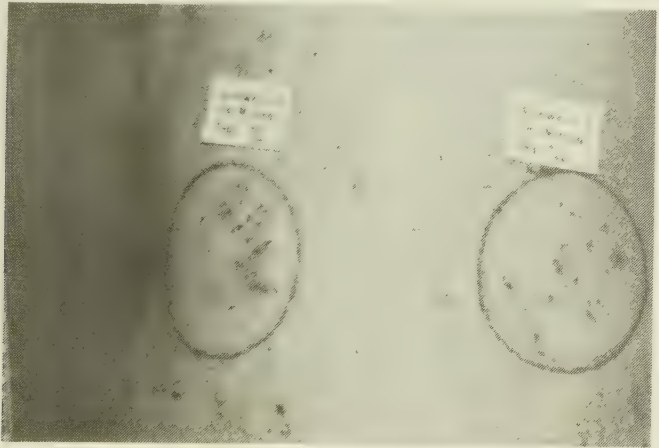


Abb. 8:

Schwellung ohne Farb-
veränderung an der Stelle I
(subkutane Fehlinjektion)
bei Schwein D.
(Text S. 53)

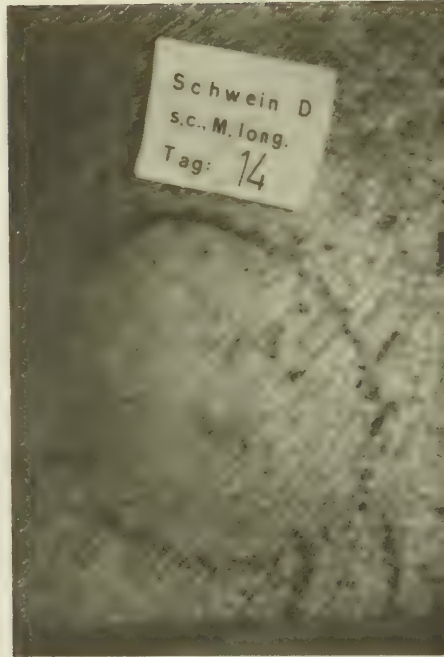


Abb. 9:

Laterale Ansicht der Injektionsstelle I bei Tier D zur
Veranschaulichung der Schwellung. (Text S. 53)



Abb. 10 und 11:

Die Injektionsstellen am M. long. dorsi des Schweines E
(physiologische Kochsalzlösung) im Vergleich. Es imponiert
vor allem die völlige Unversehrtheit der Stelle I der
subkutanen Fehlinjektion. (Text S. 54).

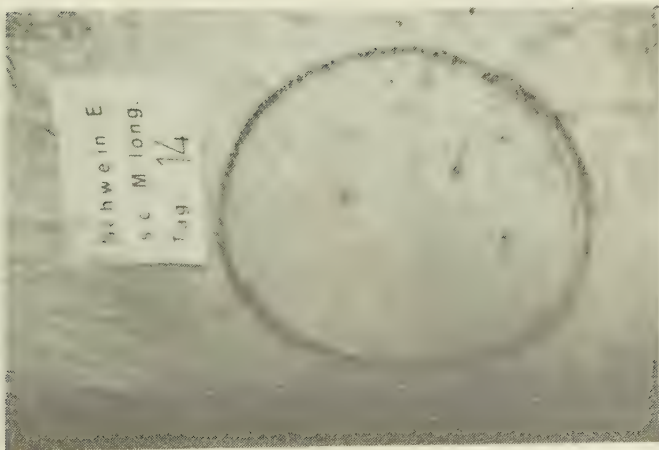
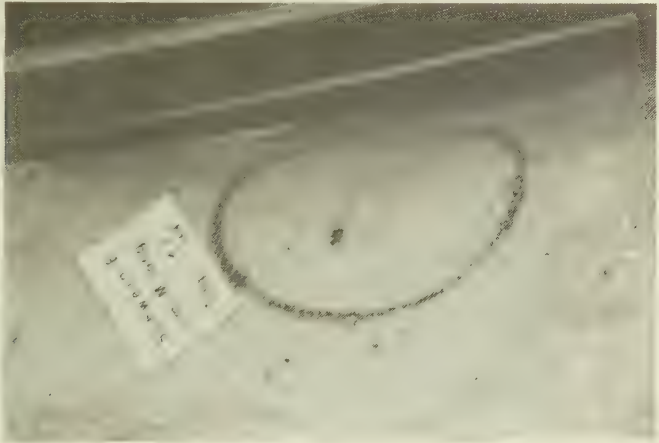
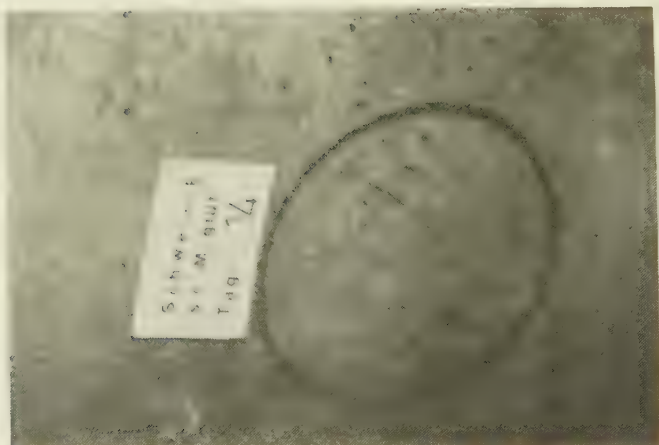
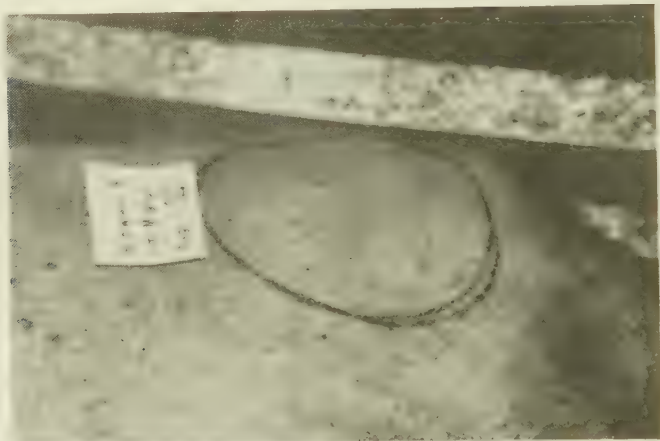


Abb. 12 und 13:

Die glutäalen Injektionsstellen III und IV des Schweines L
(physiologische Kochsalzlösung) im Vergleich.

(Text hierzu S. 54)



IV. 3.4. Makroskopischer Befund und

3.5. Histologischer Befund

Um die abgelaufenen lokalen Vorgänge beurteilen zu können, führten wir erst makroskopische, dann histopathologische Untersuchungen jeder einzelnen Injektionsstelle durch.

Hierzu wurden Exzisate entnommen, die größer waren als der Durchmesser der Injektionsareale und in ihrer intramuskulären Ausdehnung tiefer als die jeweilige Injektionstiefe, um so die Auswirkung des gesetzten Medikamentendepots zu erfassen. Nach einer mehrtägigen Lagerung der so gewonnenen Proben in Formalin zur Fixierung folgte die makroskopische Begutachtung und die Anfertigung der nachfolgenden fotografischen Abbildungen.

Im Anschluß daran wurden nach Einbettung der entnommenen Proben in Paraffin histologische Schnitte angefertigt, was besonders im Bereich der Cutis schwierig war, denn die Zähigkeit bzw. Härte der "Schwarte" machte häufigen Klingenwechsel erforderlich.

Nachdem die auf Objektträger gebrachten Schnitte mit Xylol entparaffiniert und einer Alkoholreihe fallender Konzentration ausgesetzt waren, wurden die Färbungen vorgenommen. Zur Färbung wurde der basische Farbstoff Hämatoxylin-Eosin (HE) verwandt, der als vorzügliches Kerndarstellungsmittel gilt. Des weiteren wurden Gram-Färbungen angefertigt, um die Asepsis der entstandenen Nekrosen nachweisen zu können.

Schwein A (Butazolidin)

injektionsareal 1 (s.c. Penillin,ektion M. long. dorsi)

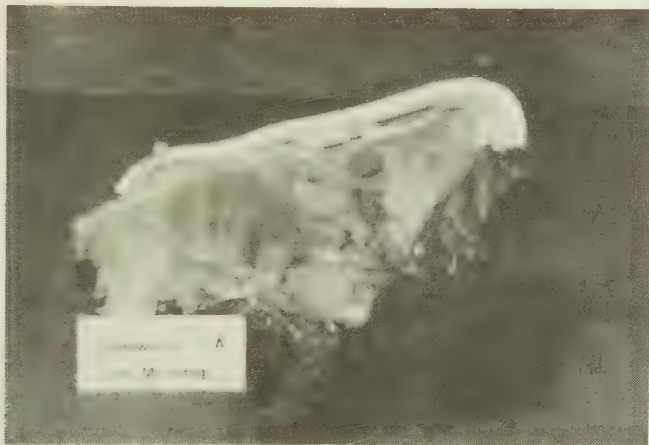


Man sieht hier im makroskopischen Bilde eine gelblich-rötliche Nekrose im Subkutangewebe mit Befall der Außenhaut, die sich auch etwas in die Tiefe der Muskelschichten erstreckt.

Histologisch ist der Schwerpunkt der phlegmonös-eitrigen Entzündungsausbreitung bei gleichzeitiger Nekrotisierung im subkutanen Fettgewebe zu sehen. Von hier aus greifen streifenförmige leukocytenreiche Tiefeninfiltrate auf die Muskelschichten über, allerdings nur in begrenztem Umfang.

Schwein A (Butazolidin)

Injektionsareal li (tier i.m. lege artis M. long. dorsi)



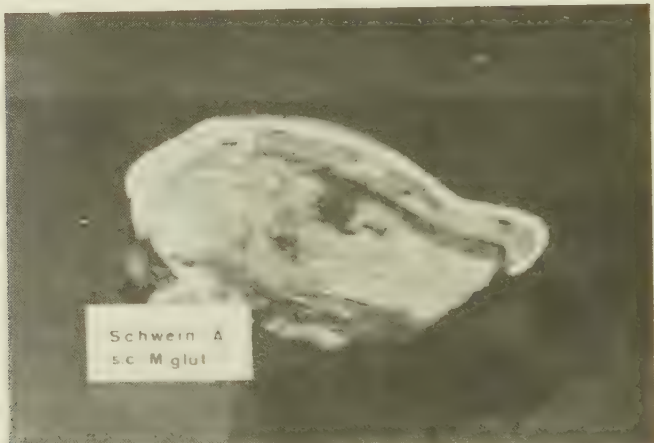
Die tier intramuskulär gesetzte Injektionsreihe zeigt eine unverletzte Außenhaut, jedoch im Bereich der tiefen quergestreiften Muskelfaserbündel dissezierende, schwere, teils leukocytaire, teils fibrosierende Entzündung.

Dabei sind charakteristischerweise die großen Faszien und Bindegewebssepten als Ausbreitungsbahnen der injizierten Flüssigkeit bevorzugt betroffen. Dies wird markiert durch an diesen Stellen sehr starke Leukocyteinwanderungen und auch Bindegewebsproliferate.

An den Grenzen zur Muskulatur finden sich Einschmelzungen einzelner Muskelfaserzellen und ganzer Muskelbündel.

Schwein A (Butazolidin)

Injektionsareal III (s.c. Fenlinjektion M. glutaeus)

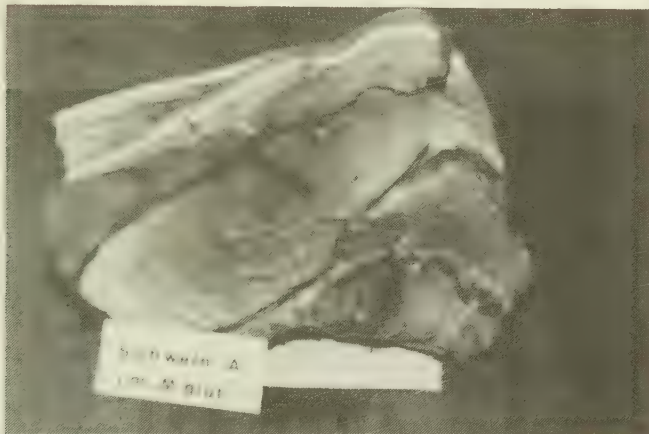


Die Folgen der Injektionsreihe sind, wie man oben sieht, nicht nur auf die subkutane Fettgewebsregion beschränkt, sondern es sind recht erhebliche Teile der Muskulatur mitbetroffen. Man erkennt auf der Abbildung eine tiefe, bräunlich verfärbte, hämorrhagisch-entzündliche Zone und eine danebengelegene grau-weiße Schwiele. Darüber befindet sich eine gelbliche Subkutannekrose.

histologisch stellt sich eine umfangreiche nekrotisierende und leukocythäre-phlegmonöse Gewebsreaktion des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur dar. Es fällt auf, daß die beim Schwein sehr dicke und straff bindegewebige kollagene Cutis im histologischen Bilde nur sehr spärliche und auf die Lymphbahnen beschränkte leukocythäre Streifeninfiltrate aufweist.

Schwein A (Butazolidin)

Injektionsareal IV (tief i.m. lere artis M. gluteus)

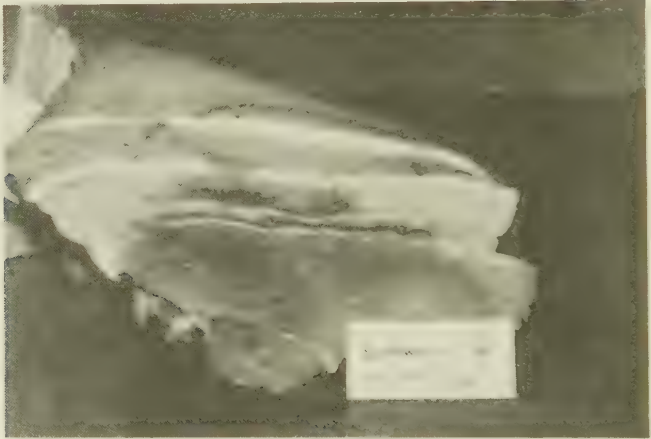


Bei intakter Außenhaut findet sich eine tiefgreifende Hämorrhagie und Nekrose der Glutäalmuskulatur mit Muskelzellschädigungen streifenförmiger Art und histologisch stark ausgeprägter leukocyitärer, phlegmonöser Sekundärreaktion.

Durch die beträchtliche, durch das Butazolidin hervorgerufene Gewebsreaktion erscheinen auch die Subkutanpartien über den Injektionsstellen induriert sowie durch hämorrhagische mehr oder minder große Höfe in der Subkutis charakterisiert.

Schwein B (Ambene)

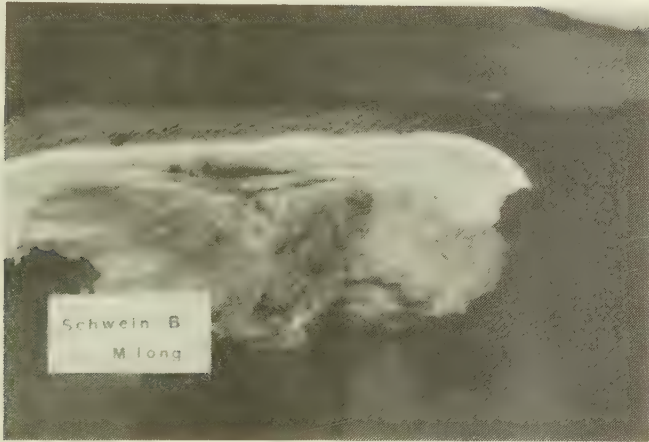
Injektionsareal 1 (s.c. Fenlinjektion M. long. dorsi)



Hier zeigt sich eine flächenhaft ausgebreitete, gelblich-bräunliche, unter der derben schwartigen Cutis gelegene Nekrose und Hämorrhagie mit histologisch nachweisbaren ausgedehnten und fast völlig auf die Subcutis beschränkten Nekrosen und leukocytären Infiltraten. Dabei ist das Fettgewebe von dem Substrat kaum angegriffen worden. Die schwersten Schäden sind am Bindegewebe zu beobachten. An der leukocytären Infiltration sind überwiegend Granulocyten und Plasmazellen, jedoch keine eosinophilen beteiligt. Stellenweise sind reparative Granulationen und bereits kleine Schwielenherde sichtbar. Die Muskulatur ist weitgehend unbeteiligt und nur im unmittelbaren Grenzfeld zur Subcutis vereinzelt betroffen.

Schwein B (Ambene)

Injektionsareal 11 (tier i.m. lege artis M. long. dorsi)



Man erkennt hier deutlich die Stichkanäle, die in die Tiefe der Muskulatur hinabführen und von hämorrhagischen Nekrosen markiert werden. Auch eine kleinere flächenhafte subkutane Zerstörung des Gewebes ist erkennbar. Während die Außenhaut intakt ist, fällt auch hier die geschädigte Partie in der Tiefe der Muskulatur auf.

Mikroskopisch fällt eine beträchtliche Auflösung der Binde- und Muskelgewebsstrukturen mit leukocytären sekundären Infiltraten und reparativen Granulationen auf. Auch resorptive Fremdkörperriesenzellen und Schaumzellen sind dabei als Abräumformen des Mesenchyms zu beobachten.

Schwein B (Ambene)

Injektionsareal III (s.c. Fehlinjektion M. gluteus)

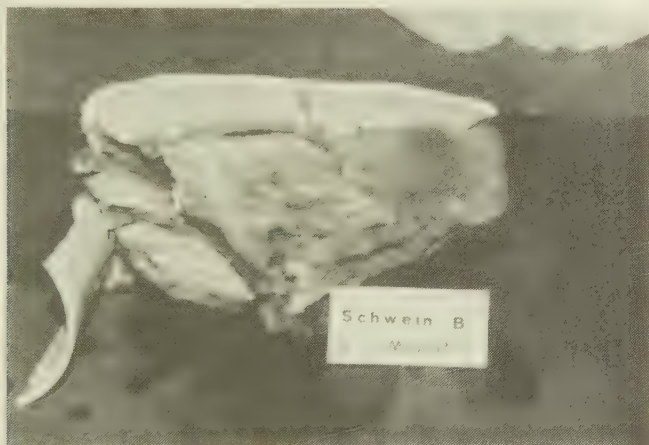


erkennbar waren tiefe, überwiegend faserhafte, nicht auf die Subkutis beschränkte, sondern die oberflächlichen Lagen des Muskelgewebes mitfassende Sekretisierung und sekundäre leukocytaire Infiltration. Auch hier fällt wiederum die nahezu vollständige Unbeteiligtseinheit der derben bindegewebigen Kutis auf.

Die Zerstörungen an der Muskulatur sind besonders stark ausgeprägt in den natürlichen, von Faszien begrenzten Spalträumen, während die dicht an dicht gefügten Muskelfaserzüge weniger stark von dem injizierten Mittel beeinträchtigt wurden. Möglicherweise wurden sie nicht genügend erreicht.

Schwein B (Ambene)

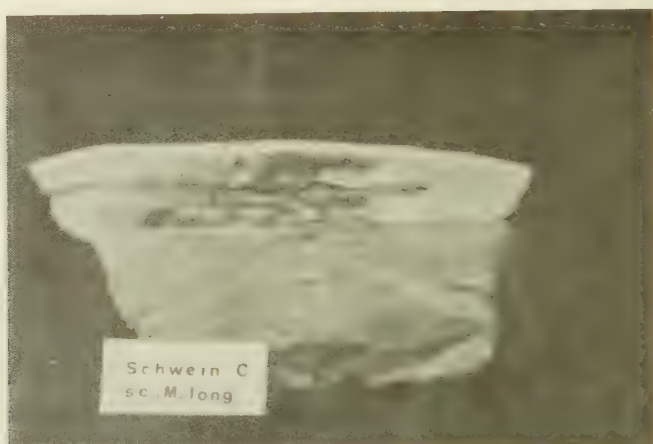
Injektionsareal IV (tief i.m. lege artis M. gluteus)



Man erkennt eine Schwerpunktbildung der schmierigen, bräunlich-grauen Nekrose und Entzündung im breiten Muskelgewebe, auch hier wiederum mit Bevorzugung der Faszien-schichten und ihrer unmittelbaren Nachbarschaft. Starke zelluläre Fremdkörperresorptionstätigkeit im Zusammenhang mit zu phagocytierenden Nekrosen. Bereits deutliche bindegewebige Proliferation, wie sie nach 14 Tagen, hervorgehend aus einer reparativen Granulation, zu erwarten ist. Die Hautoberfläche ist weitgehend intakt, zeigt jedoch die oft durch Blutungen markierten Einstiche. Nach anfänglich weicher Schwellung verdichtet sich die Infiltration zu einer tastbaren Verhärtung, abhängig vom geweblichen Übergang der Nekrose zur Granulation und schließlich narbigen Induration.

Schwein C (Voltaren)

Injektionsareal I (s.c. Fenlinjektion M. long. dorsi)

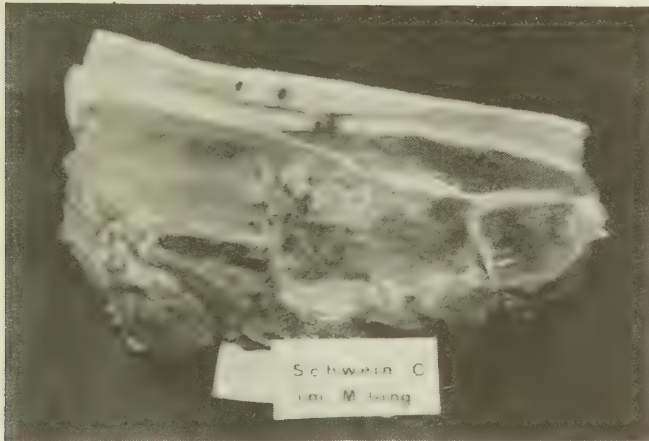


Nach 14-tägiger täglicher Injektion zeigen sich im Areal I flächenhafte und herdförmige, grau-bräunliche Zerstörungen, die besonders die Cutis sowie die Subcutis befallen haben, jedoch das in der Tiefe gelegene Muskelgewebe nahezu unberührt lassen. Das subcutane breite, geschichtete Fettgewebe hingegen ist histologisch von ganz ausgedehnten netzförmigen leukocytären Infiltraten durchzogen. Diese Infiltrate werden von flächenhaften Gewebeerstörungen, Nekrosen, provoziert.

Wiederum sieht man massenhaft Fremdkörperriesenzellen im Gewebe, die jedoch die großen Mengen anfallenden nekrotischen Materials nicht bewältigen können.

Schwein C (Vollaren)

Injektionsareal 11 (tief i.m. lege artis M. long. dorsi)



Nach intramuskulärer Injektion findet man neben den Stichkanälen in der Subcutis eine normale Oberfläche der Haut, jedoch tief in der Muskulatur gelegene, gelbliche, zum Teil dreieckig gestaltete Nekrosen.

Die gelbliche Farbe läßt auf zerfallendes Fettgewebe schließen, das von resorptiven Schaumzellen, Makrophagen, durchsetzt wird. Dies bestätigt sich auch histologisch:

Auch hier erkennt man ausgedehnte grobnetzige und feinstreifige Schwielen mit noch immer reichlich nachweisbaren Leukocyten. Das Muskelgewebe ist in wechselndem Umfang komplett nekrotisch, kernlos oder mindestens nekrobiotisch verändert.

Schwein C (Voltaren)

Injektionsareal III (s.c. Fenlinjektion M. glutaeus)



Den Schwerpunkt der nekrotischen Zerstörung sieht man deutlich in der breiten Fettgewebsschicht, ergreifend auf die oberflächlichen Regionen der quergestreiften Muskulatur. Man hat den Eindruck, als sei entweder die Nadel zu tief geführt worden oder aber als hätte das subkutan injizierte Substrat sich den Weg in die Tiefe gesucht. Das Ausmaß der Gewebezerstörung belegt eine recht beachtliche lytische Wirkung des Medikaments auf das Gewebe.

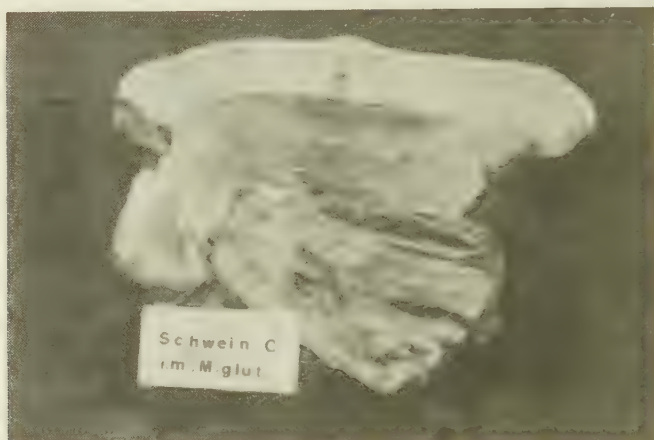
Mikroskopisch sieht man besonders ausgedehnte leukocytäre Infiltrate im Fettgewebe mit Auflösung auch zahlreicher Gefäßwänden und entsprechenden interstitiellen Blutungen.

Die Fettzellen sind in ihren Konturen dabei häufig noch recht gut erhalten, d.h. nicht angedaut, wie man es etwa bei Lipaseapplikation findet (STEIN⁴⁶).

Die nekrotisierende Wirkung erstreckt sich eher und stärker auf die Bindegewebszellen, wie bereits auch bei den Befunden der Schweine A und B bemerkt wurde.

Schwein C (Voltaren)

Injektionsareal IV (tief i.m. lege artis v. glutacis)

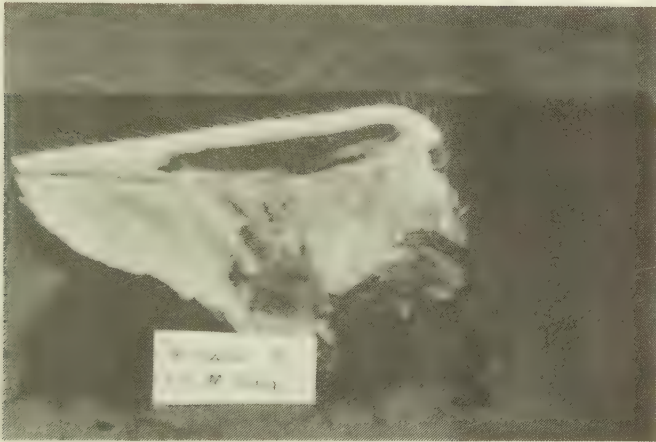


Bei intakter Oberflächenstruktur sieht man tiefe, flächenhafte und streifige hämorrhagische Nekrosen in der Muskulatur. Nur der Stichkanal ist im Fettgewebe der Subcutis gerade eben noch durch eine gewisse Gewebsreaktion erkennbar. Sehr starke Auflösungserscheinungen am Interstitium der tiefen Muskulatur mit sekundärer phlegmonös-eitriger und vor allem bereits schwieriger Umwandlung sowie partiellen ausgedehnten Häorrhagien sind erkennbar.

Große, flache Lückenbildungen mit Fibrinausschwitzungen markieren die durch das Substrat entstandenen pseudozystischen Einschmelzungen, die das applizierte Mittel erzeugt hat.

Schwein D (Dolo-Attritin)

Injektionsareal 1 (s.c. Fehlinjektion M. long. dorsi)



Durch die subkutanen Fehlinjektionen wurde eine recht beträchtliche hämorrhagische Nekrotisierung, zunächst im subkutanen Fettgewebe, darüber hinaus aber auch in der weiteren Tiefe des quergestreiften Muskelgewebes bewirkt. Im Bereiche der Nekrosen und phlegmonös-eitrigen Sekundärentzündungen sind histologisch auch deutlich intravasale Thrombosen sichtbar, die wiederum zu Blutaustritten aus den Kapillaren und makroskopisch sichtbaren größeren Hämorrhagien geführt haben. Weiterhin sind erkennbar schwere Zerreißungen und Zerstörungen am gesamten histologisch erfaßten Fett- und Muskelgewebe. Dabei treten auch leukozytenfreie Nekrosen auf, bis zu denen die leukocyitären Infiltrate offenbar noch nicht gelangt sind.

Schwein D (Dolo-Attritin)

Injektionsareal II (tief i.m. leg. artis R. long. dorsi)



Obwohl die Außenhaut intakt ist, finden sich starke hämorrhagische Nekrosen in der Tiefe der Muskulatur unter Freilassung des subkutanen Fettgewebes.

histologisch erkennbar sind Fragmentationen der Muskelfasern, Kernverluste und verdämmerte Konturen der Zellen, die alle Übergänge von der einfachen Nekrobiose bis zur kompletten Nekrose markieren. Starke leukocytäre Begleitreaktionen und partielle Granulationen mit beginnender Verschmelzung kennzeichnen das Feld der Zerstörung des Gewebes.

Schwein D (Dolo-Attritin)

Injektionsareal III (s.c. Fehlinjektion M. gluteus)



Deutlich erkennbar ist die Schwellung im Oberflächenbereich, die durch eine hämorrhagische Nekrotisierung der Subkutis und des oberen Drittels der Muskulatur bedingt ist.

Es sind blasige Auflösungen mit großen eiweißreichen Seen und Nekrosen im Gewebe nachweisbar. Es wechseln stark zellige Reaktionen leukocytär phlegmonöser Infiltrationen und regenerierende Abläufe wie Granulationen und Verschmelzungen einander ab. Eine lebhafteste Abraumtätigkeit phagocytierender Mesenchymzellen ist festzustellen.

Schwein D (Dolo-Attritin)

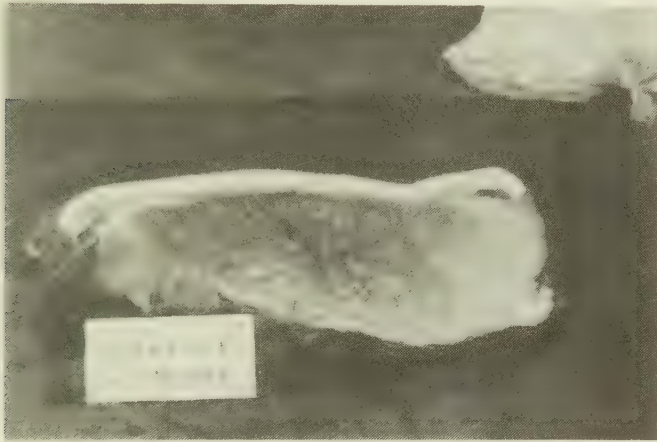
Injektionsareal IV (tief i.m. lege artis M. gluteus)



Trotz der intakten Hautoberfläche finden sich rechts im Bild subkutane, in der Mitte unten sehr tiefe intramuskuläre, flächenhafte hämorrhagische Nekrotisierungen mit Gefäßschäden, intravasalen Thrombosen und streifenförmigen Leukocyteninfiltraten sowie auch Schwielenbildungen. Auch hier finden sich Muskelgewebszerstörungen beträchtlichen Ausmaßes.

Schwein E (physiol. Kochsalzlösung)

Injektionsareal 1 (s.c. Fenlinjektion M. long. dorsi)

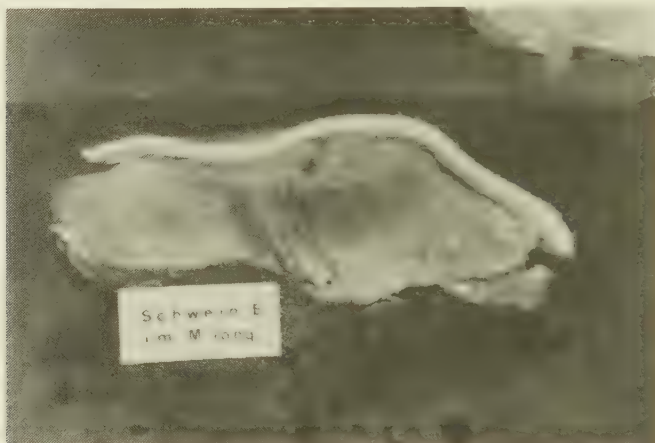


Makroskopisch und mikroskopisch sieht man eine nur sehr geringe Injektionsfolge in der Cutis mit lediglich streifenförmigen, im mikroskopischen Präparat offenkundigen einfachen Hämorrhagien, die wahrscheinlich auf eine Gefäßverletzung anlässlich der Injektion zurückzuführen sind.

Es ist keine auch nur annähernd vergleichbare gewebliche Zerstörung oder leukocytaire Reaktion zu erkennen, wie bei den vier übrigen mit Pharmaka behandelten Schweinen.

Schwein E (physiol. Kochsalzlösung)

Injektionsareal II (tief i.m. lege artis M. long. dorsi)



Die tiefe intramuskuläre Injektion von physiologischer Kochsalzlösung zeigt auch hier eine nur geringe Reizantwort ohne nennenswerte leukocytaire oder schwielige Reaktion. Nekrosen blieben ganz aus, überwiegend dürfte es sich um eine mechanische Gewebsreizung durch die Injektionskanüle handeln. Im Gewebe sind lediglich Blutungsspuren zu sehen, die von den Injektionen herrühren.

Schwein E (physiol. Kochsalzlösung)

Injektionsareal III (s.c. Fehlinjektion M. gluteus)



Makroskopisch und mikroskopisch finden sich ebenfalls nur geringe, lediglich auf das subkutane Fettgewebe beschränkte zellige Reaktionen. Das praktisch überhaupt nicht aggressive Substrat der 0,9 %-igen Kochsalzlösung dringt offenbar nicht zerstörerisch von der Subkutis in das daruntergelegene Muskelgewebe ein, sondern bleibt lediglich auf dieselbe beschränkt.

Schwein E (physiol. Kochsalzlösung)

Injektionsareal IV (tief i.m. lege artis M. gluteus)



Hier ist eine etwas stärkere Wirkung im subkutanen und muskulären Bereich mit einzelnen fleckenförmigen Nekrosen und Hämorrhagien und sekundärer Leukocytenwanderungen zu erkennen.

Sie ist trotzdem bei weitem nicht mit den schweren Schäden zu vergleichen, die die Applikation der Antirheumatika hervorrief.

Allgemeine Bemerkungen zu den makroskopischen und mikroskopischen Versuchsergebnissen

Der Gesamtvergleich aller Injektionsareale mit den jeweilig applizierten Pharmaka, sowohl der Areale, an denen s.c. fehlinjiziert wurde, als auch an denen lege artis tief i.m. injiziert wurde, läßt die Aussage zu, daß alle vier Antirheumatika infolge der 14-tägigen Injektionsbehandlung subkutane und intramuskuläre Gewebsschäden hervorriefen, die sich teils in beträchtlichen Nekrosen ausdrückten, zumindest aber nekrobiotische Reaktionen bewirkten.

Eine sichere Abstufung und genaue Gegenüberstellung der Gewebetoxizität der verschiedenen Präparate untereinander ist aufgrund der vorgenommenen Versuchsreihe nicht möglich, da die Intensität der Zerstörungen bei allen Substraten ähnlich war.

Es läßt sich aber sehr wohl sagen, daß die von uns experimentell erzeugte Embolia cutis medicamentosa ohne Schwierigkeiten durch "subkutane Fehlinjektionen bei der intramuskulären Einspritzungstechnik" zustande kommt.

Darüber hinaus muß jedoch beachtet werden, daß die oberflächlich sichtbare Hautinjektionsstelle selbst in keinem Fall das Ausmaß der Tiefenveränderung vermuten läßt, so daß Rückschlüsse auf die Gewebeverträglichkeit durch äusseren Augenschein mit Sicherheit zu falschen Rückschlüssen in positiver, wie auch in negativer Hinsicht führen.

So ließ z.B. das Injektionsareal I (s.c. Fehlinjektion M. long. dorsi) bei Schwein A durch das Sichtbarwerden von Nekrosen im Sinne der Embolia cutis medicamentosa auf im Gegensatz zu den übrigen Tieren wesentlich stärkere Ausmaße der Gewebeerstörung schließen, was sich in der histologischen, ja schon makroskopischen Betrachtung nicht bewahrheitete.

Ebenso ließen die optisch integren Injektionsareale II und IV (beide tief i.m. lege artis) sämtlicher Tiere gar keinen Verdacht auf die Reaktionsvorgänge in der tiefergelegenen Muskulatur zu. Lediglich aufgrund des Sicht- und Tastbefundes hätte man zu der Annahme kommen müssen, die lege artis verabreichte tief intramuskuläre Injektion verursache keinerlei Läsionen.

Bemerkenswert ist, daß es trotz der erheblichen Reaktionsvorgänge in der Tiefe bei keinem der Tiere zur Fistelbildung an die Hautoberfläche gekommen ist, wie sie bei bakterieller Infektion sicher zu erwarten gewesen wäre. Es kamen auch keine Abszesse zustande, sondern lediglich flächenhafte Primärnekrosen mit sekundärer zelliger und resorptiver Reaktion.

Nach einer offenen Nekrotisierung der Cutis aufgrund der subkutanen Fehlinjektion wäre mit Sicherheit eine Abstossung der beeinträchtigten Gebiete zu erwarten gewesen, so wie sie bei Patienten nach wiederholter Applikation einiger Substrate von verschiedenen Autoren berichtet wurde (ARNETTI¹, GABKA^{22, 23}, KIENITZ/BRAUN-FALCO³⁰).

Unter der geschlossenen und abschirmenden Cutis wurde diese offene Nekrotisierung verhindert, die zur Abstoßung der betroffenen Areale geführt hätte, und es wurden lediglich Resorptions- und Reparationsprozesse eingeleitet, die sowohl an den Stellen der subkutanen Fehlinjektion als auch an denen der tief intramuskulären Injektionen anzutreffen sind und als deren Endprodukt die Bildung einer Narbe anzusehen ist.

Das Ausmaß der sich tief intramuskulär abspielenden Vorgänge nach einer kunstgerecht ausgeführten Injektion läßt sich, wie gesagt, durch visuelle Befutachtung gar nicht ermessen, so daß am Patienten lediglich die Folgen der sich in der Cutis darstellenden subkutanen Fehlinjektion nachzuweisen sind, wie zum Beispiel durch Marmorierung des betroffenen Gebietes oder Abstoßung des nekrotischen Gewebes.

Nekrosen, die durch die lege artis verabreichte tief intramuskuläre Injektion entstehen, werden mit inneren Narbenbildungen abheilen, ohne daß sie jemals äußerlich sichtbar werden, weder für den Behandler noch für den Patienten, dem die tief im Muskelgewebe befindlichen Nekrosen durch die daraus resultierenden Warten manchmal große Beschwerden bereiten können.

Dagegen wird die zur Körperoberfläche durchbrechende Nekrose, die durch die nicht kunstgerecht ausgeführte subkutane Fehlinjektion unweigerlich entsteht, chirurgische Konsequenzen nach sich ziehen.

V Diskussion

Nach einer 14 - tägigen täglichen mechanischen und pharmakokinetischen Reizung jeweils gleicher Injektionsareale war eine Reaktion des Gewebes zu erwarten und somit berücksichtigt. Beim Patienten wird man beim ersten Anschein einer Gewebereaktion die Therapie umstellen, d.h. auf weitere Injektionen in die betreffenden Areale verzichten. Hieraus ergibt sich eine nur bedingte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation beim Menschen, die uns bewusst ist.

GLOCK, VORFUSGER und SCHMIDLIN ⁽⁶⁷⁾ wiesen in ihrer Arbeit nach, daß in der Folge von nur einer einzigen i.m. Injektion verschiedener Sedativa und Anästhetika, die bislang in ihrer Anwendung als "harmlos" galten, wie

Benzocetamin (Tacitin), Diazepam (Valium),

Pethidin (Dolantin) und Pentazocin (Fortral),

histopathologisch nachweisbare Gewebeschäden zu beobachten waren. Ebenso bemerkten sie einen Anstieg der Creatin-kinase-Aktivität, die auf Muskelläsionen zurückzuführen war.

BLUM ⁽⁶⁸⁾ beschreibt infarktähnliche Nekrosen nach intramuskulärer Verabreichung von Penicillin nach 11-tägiger 6-stündlicher Verabreichung.

VIVELL und McNEWART ⁽⁴⁹⁾ berichten in einer Zusammenfassung verschiedener Schriftumsberichte über lokale Gewebeschädigungen nach intramuskulärer Injektion von Medikamenten verschiedener Zusammensetzung.

STEINSS, RASMUSSEN und SVENDSEN (47, 48) berichten ebenfalls über Muskelläsionen mit nachweisbarem CK-Anstieg nach Applikation von Diazepam (Valium) und Lidocain nach nur einer einzigen intramuskulären Injektion.

Die vorliegende Arbeit hat geklärt, daß

- aseptische Nekrosen mit Folgen von "Knubbelbildungen" auf Nekrosen tief in der Muskulatur zurückzuführen sind, die sich in der Folge von lege artis also tief intramuskulär verabreichten Injektionen entwickeln
- hingegen die Embolia cutis medicamentosa ausschließlich durch subkutane Fehleinspritzungen bei der intramuskulären Injektionstechnik zustande kommt.

Das typische Bild der kurz nach der Injektion auftretenden und sich in Sekundenschnelle ausbreitenden Marmorierung weist auf eine Ausbreitung im subkutanen Fettgewebe hin und zeigt, daß infolge des Gebrauchs einer zu kurzen Kanüle das Ziel, nämlich die tiefe Muskulatur, verfehlt wurde.

Dadurch kann man die bis dato ungeklärte Genese der Embolia cutis medicamentosa erklären.

es führen beide Injektionsarten zu Gewebeveränderungen im Sinne von Nekrosen. Unterschiede bestehen darin, daß Nekrosen in der Folge von subkutanen Fehlinjektionen die Körperoberfläche zerstören und infiziert werden können, also offen nekrotisieren, was die Abstoßung der betroffenen Gewebeteile bewirkt.

Nekrosen in der Folge tief intramuskulärer Injektionen heilen in der Tiefe des Muskelgewebes aus, ohne an der Körperoberfläche sichtbar zu werden, da das Peritoneum unverletzt bleibt. Bei normaler Dosierung der hier benutzten Präparate, insbesondere bei Anwendung von nur 10 Injektionen, kommt es auch nach den Schäden in der tiefen Muskulatur zu Reparationen.

Des weiteren ergab sich nach subkutanen Fehlinjektionen das Phänomen der kegelförmigen Nekrose im Muskelgewebe, obwohl die Kanüle aufgrund der erläuterten Vorsichtsmaßnahme sicher nicht bis in die Muskulatur, sondern lediglich bis in die Mitte der subkutanen Fettschicht geführt wurde. Damit klärt sich dieses bis dato ebenfalls unklare Phänomen.

Das Substrat diffundiert besonders entlang den natürlichen, von Faszien begrenzten Spalträumen in die Muskulatur und rief dort erhebliche Gewebeschädigungen hervor.

Diese Tiefenwirkung beruht wohl auf der hämorrhagischen Nekrotisierung zunächst des subkutanen Fettgewebes, die

auch intravasale Thrombosen bewirkt und so zu tief in der Muskulatur gelegenen nekrotischen Bezirken führt (BRACHTEL/MEINERTZ⁹). In der Folge der subkutanen Fehl-injektion kommt es also zu Nekrosen im subkutanen Fettgewebe wie auch in der gar nicht an der Injektion beteiligten tiefer gelegenen Muskulatur, wohingegen die tief intramuskulär verabreichte Injektion das bedeckende Gewebe der Subcutis und Cutis in jedem Fall unbeeinträchtigt ließ.

Da eine entsprechende Nekrotisierung bei Schwein E (physiologische Kochsalzlösung) nicht zu beobachten war, scheint es ausgeschlossen anzunehmen, die nekrotisierende Wirkung beruhe lediglich auf der Gefäßverletzung, die schließlich in der Folge jeder Injektion zu beobachten war, also auch bei dem Schwein E.

Die Nekrose ist folglich verursacht durch unterschiedliche Schädigungen: Eine Rolle spielen die Depotsetzung, das Medikament, die Häufigkeit der Einspritzungen, die Dosierung, eine eventuelle Abwehrschwäche mit folgender endogener Infektion und andere mehr.

Auch das Pharmakon als solches, das in dieser Versuchsanordnung gewebetoxisch wirkte, egal ob subkutan fehl-injiziert oder tief intramuskulär lege artis appliziert, ist beim Auftreten solcher Nekrosen von großer Bedeutung.

Darüberhinaus muß auch die mechanische Verletzung - siehe Kontrolltier - und die Abwehrlage beachtet werden. Ob das Substrat als solches bereits gewebetoxisch wirkt, d.h. ob eine einzige Injektion von nur 1 ml bereits eine Nekrose hervorrufen kann, oder ob dazu eine gewisse Kumulation, eine Durchdringung des Gewebes mit dem Pharmakon erforderlich ist, konnte mit der vorliegenden Versuchsanordnung nicht festgestellt werden.

Diskutiert werden muß an dieser Stelle die Dosierung bzw. die Umrechnung, die nach dem metabolischen Körpergewicht individuell für jedes Schwein erfolgte. Es resultieren daraus Injektionsmengen, die beim Menschen therapeutisch nicht anzuwenden wären. Für die Versuche sahen wir die Umrechnung jedoch als sinnvoll an, da im Tierversuch allgemein nach BRODY (10) umgerechnet wird.

Untereinander waren sämtliche Injektionen in vergleichbarer, d.h. fast identischer Menge dosiert, so daß die Wirkungen der Pharmaka zu korrelierenden Ergebnissen führten. Es bleibt offen, ob es bei menschengerechter Injektionsmenge zu einem ähnlich ausgeprägten Bild der Nekrotisierung gekommen wäre.

Gegeneinander abzuwägen sind die Möglichkeiten für den Behandler, zur Diagnose "Nekrose" zu gelangen:

Unweigerlich zur richtigen Diagnose gelangt der Arzt, wenn sich ihm das Bild der offenen Nekrose oder der Embolia cutis medicamentosa bietet. Es kann nach der

vorangegangenen Versuchsreihe als sicher gelten, daß in solchen Fällen subkutan fehlinjiziert wurde, denn in keinem Fall der tief intramuskulär lege artis ausgeführten Injektion war auch nur die tief im Muskel verursachte Gewebeerstörung zu errahnen. Dies führt vor Augen, daß nur ein Teil der möglichen Nekrosen durch den Sicht- bzw. Tastbefund diagnostiziert werden kann, nämlich der, der durch die subkutane Fehlinjektion verursacht wurde. Der Teil Nekrosen, die tief im Muskel, also kunstgerecht verursacht wurden, entzieht sich dem Auge des Betrachters, bleibt also unentdeckt.

Das soeben für den Sichtbefund Gesagte gilt in gleichem Maße für den Tastbefund: Die Palpation ergab lediglich an den Stellen der subkutanen Fehlinjektion einen Befund, der Rückschlüsse auf Veränderungen des Subkutangewebes zuließ. An keiner Stelle der regelrechten Injektion kam es zu Erhabenheiten, Schwellungen oder Indurationen. Sicht- und Tastbefund sind folglich nur taugliche Diagnosemittel, wenn der Behandler subkutan fehlinjiziert hat, haben hingegen keinerlei Aussagekraft, wenn kunstgerecht tief intramuskulär injiziert wurde.

Die Messung der Hautoberflächentemperatur gab keinerlei Aufschluß über den Zustand der darunterliegenden Gewebe bzw. deren Zerstörungsgrad.

Selbst an Stellen der subkutanen Fehlinjektion, die äußerlich sehr dramatisch wirkten (Schwein A, Tage 11 - 14), wurden keine Abweichungen von

der Norm gemessen, die so den Verdacht auf Vorliegen einer Gewebeschädigung hätten stützen können.

Daß Gewebeveränderungen, die noch mehrere Zentimeter tiefer in der Muskulatur stattfanden, ebenfalls keine Temperaturerhöhung verursachten, scheint in der Retrospektive nur zu verständlich.

Da in keinem Fall eine generalisierte Entzündung oder gar Sepsis auftrat, wird auch klar, daß die Körperkerntemperatur keine Erhöhung erfuhr.

Das Messen der Hautoberflächentemperatur sowie der Körperkerntemperatur scheidet daher aus den Möglichkeiten einer Nekrosediagnose bei aseptischen Nekrosen aus.

Die Ermittlung der jeweiligen Creatin-kinase (CK) im Blut der Probanden ergab mit ihrem Anstieg während der Dauer der Injektionen einen brauchbaren Hinweis auf den Grad der Muskelzerstörung bzw. der nekrotisierenden Vorgänge im Inneren der Muskulatur.

Eine Abwägung der Ursachen für den Enzymanstieg war im Versuch nicht erforderlich, da durch die Injektionen zweifellos Muskelschäden zu erwarten waren und keine anderen Schädigungen, auf die die Serum-CK ebenfalls mit einem Anstieg antworten würde.

Am Patienten hingegen sind bei der diagnostischen Auswertung erhöht gemessener CK-Werte noch weitere

Überlegungen anzustellen (WICHERT et al. ⁵²).

Vor allem die Differenzierung, ob die Erhöhung der CK durch Skelettmuskeltraumen verursacht wurde, oder ob der Erhöhung die Erkrankung des Herzmuskels zugrunde liegt, ist für die weitere Therapie von entscheidender Bedeutung.

Bei dieser Differentialdiagnose ist die CK-MB-Bestimmung hilfreich. Drei Isoenzyme der CK sind bekannt:

Das Hybrid CK-MB (Herztyp) und die Dimere CK-MM (Muskeltyp) und CK-BB (Gehirntyp). Das Verteilungsmuster der Isoenzyme in verschiedenen Organen ist unterschiedlich. CK-MB findet sich vor allem im Herzmuskel. Hier liegen mehr als 20 % der Gesamt-CK als CK-MB und fast 80 % als CK-MM vor. Das Isoenzym CK-MB ist nicht als herzmuskelspezifisch anzusehen. Die Skelettmuskeln enthalten vorwiegend CK-MM und meist weniger als 3 % CK-MB. Im Hirn ist CK-BB nachzuweisen. Auch in anderen Organen, wie Magen, Darm und Uterus kommt CK-BB vor. Beim Gesunden besteht die CK-Gesamtaktivität im Serum fast nur aus CK-MM. Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt kann fast immer ein CK-MB-Anstieg nachgewiesen werden. Wichtig für die Herzinfarkt-Diagnose ist folglich die Bestimmung des CK-MB-Anteils an der CK-Gesamtaktivität. Bei Läsionen der Skelettmuskulatur ist nur die CK-MM erhöht, CK-BB besonders bei Traumen oder Erkrankungen des Hirns (KOCH ³¹, SCHWEIZER ⁴⁵, VORBURGER et al. ⁵⁰).

Auf die labortechnische Abwägung, ob die Erhöhung der CK aus einer Beeinträchtigung der Skelett- oder der Herzmuskulatur rekrutiert, darf beim Patienten unklarer

Genese keinesfalls verzichtet werden, im vorliegenden Versuch war sie jedoch nicht relevant, da es sich um herz-gesunde Tiere handelte, bei denen lediglich mit einer Traumatisierung der Skelettmuskulatur zu rechnen war.

Bei der Auswertung der gemessenen Werte ist festzuhalten, daß sich bei zwei Tieren, nämlich bei A und D eine kontinuierliche Steigerung der CK bis zum letzten Tag ergab, also eine Steigerung der intramuskulären Schädigung ablesbar war.

Bei den Schweinen B und C schwankten die Werte während der Versuchszeit, waren jedoch gegenüber der Norm deutlich erhöht. Bei Versuchsende erreichte Tier C das Maximum, B einen um 600 mU/ml niedrigeren Wert als am 2. Tage.

Allein das Tier E (physiologische Kochsalzlösung) erzielte am letzten Tag den niedrigsten Wert der gesamten Meßreihe, was auf absolute Schonung der Muskulatur schließen läßt. Während der gesamten Versuchszeit jedoch war es schwierig, das Schwein E an die Prozedur der Blutentnahme zu gewöhnen, so daß die erhöhten Werte während der Versuchsdauer streßbedingt erscheinen, wohingegen am Versuchsende eine gewisse Gewöhnung und somit Gleichgültigkeit eintrat.

Am letzten Tag ist der Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe besonders offenkundig:

Zwischen E und den übrigen Probanden liegen 1.000 bis 8.000 mU/ml. Aus dieser enormen Differenz wird deutlich,

daß die Bestimmung der CK ein taugliches Mittel ist, über nekrotisierende Vorgänge oder nekrotische Erscheinungen im Körper und dort speziell in der Muskulatur Auskunft zu geben. Am Patienten dürften sich noch zuverlässigere Werte ergeben, da sich die Blutentnahme weit weniger schwierig darstellt als am Schwein und so streßbedingte Erhöhungen nicht zu erwarten sind.

Zu diskutieren ist abschließend die Anzahl der Versuchstiere bzw. des einen Kontrolltieres:

Pro Präparat nur 1 Versuchstier und lediglich 1 Kontrolltier mögen für eine statistische Aussage zu wenig sein, Aufgabe der Arbeit war es jedoch nicht, im Rahmen einer Statistik Auskunft über die Auswirkungen intramuskulärer Injektionstechnik mit unterschiedlichen Pharmaka zu geben, sondern es war festzustellen, ob sich durch subkutane Fehlinjektionen Bilder ergeben, wie sie die Hautnekrose oder die Embolie cutis medicamentosa bieten und inwieweit sich Haut- und Gewebenekrosen durch eine intramuskuläre Injektion lege artis vermeiden lassen.

Um diese Fragen zu beantworten, reichte diese verhältnismäßig geringe Anzahl von Versuchstieren völlig aus.

VI Zusammenfassung

Um die Frage der Genese der Embolia cutis medicamentosa zu klären und darüberhinaus festzustellen, ob es bei der lege artis ausgeführten tief intramuskulären Injektion zu Nekrosen mit Folge der Knubbelbildung kommt, wurden im Tierversuch vier verschiedene Antirheumatika sowie physiologische Kochsalzlösung zur Kontrolle sowohl subkutan fehlinjiziert als auch tief intramuskulär lege artis verabreicht.

Mit den vorgenommenen Dosierungen kam es zu unerwarteten Nekrosen in der Folge der tief intramuskulären Injektionen lege artis. Die hervorgerufenen Veränderungen in der Tiefe des Muskelgewebes sind äußerlich weder sicht- noch tastbar, die Hautoberflächen- und Körpertemperatur geben keinerlei Aufschluß oder Anhaltspunkt für die Vorgänge im Innern der Muskulatur.

Taugliche Mittel zur Diagnose der Schädigungen waren die Bestimmung der Creatin-kinase (CK) sowie die makroskopische und mikroskopische Begutachtung.

Bei den subkutanen Fehlinjektionen kam es in fast allen Fällen zu sicht- und tastbaren Veränderungen der Hautoberfläche. In schweren Fällen wurde das Zustandsbild der Embolia cutis medicamentosa provoziert.

Des weiteren ergab sich, daß die Nekrosen in der Folge

subkutaner Fehlinjektionen nicht auf das Gebiet des subkutanen Fettgewebes beschränkt blieben, sondern sich kegelförmig im tiefer gelegenen Muskelgewebe ausbreiteten, obwohl die Muskulatur während der Injektion überhaupt keinen Kontakt mit der Kanüle hatte.

Diese intramuskulären Nekrosen als Folge der subkutanen Fehlinjektion haben nicht in der mechanischen Verletzung des Gewebes ihre Ursache, sondern vorwiegend in der gewebetoxischen Wirkung der applizierten Pharmaka, da ähnliche Bilder bei dem Kontrolltier nicht auftraten.

Die Prognose der durch tief intramuskuläre Injektion leg artis verursachten Nekrose ist günstig, da das Tegument nie beeinträchtigt wurde und mit einer Muskelregeneration bzw. Reparation durch innere Narbenbildung zu rechnen ist. Hieraus entstehen bis zu dem erwarteten Ausmaß keine beeinträchtigenden Folgen für die Funktion des Muskels.

Die Prognose der durch subkutane Fehlinjektion verursachten Nekrose ist weitaus ungünstiger, da nach Verletzung des Tegumentes durch die subkutane Nekrose nicht nur eine Abstoßung des nekrotischen Gewebes erfolgt, sondern in der Regel Infektionen auftreten, die eine tiefe Markierung bedingen, so daß häufig chirurgische Konsequenzen die Folge sind.

VII Literatur

1. ARNETH, J. Nekrosen bei intramuskulärer
Eubasinum- (sulfapyridin) An-
wendung
Münch. med. Wschr.
89, 888 - 889, 1942
2. BAY, E. Technik und Gefahren der intra-
muskulären Injektion
Dtsch. med. Wschr.
86, 505 - 508, 1961 und
92, 1950 - 1952, 1967
3. BÄHR, K.-H.,
SCHULZE, W. Das Schwein als standardisiertes
Versuchstier
Z. Rheumaforschg.
31, 99 - 104, 1972
4. BECKER, R.,
MORGENROTH, K. Pathologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
1979, 13 - 24
5. BENTLAGE, G.E. Das Schwein als Versuchstier in
der Humanmedizin
Inaug. Diss. Tierärztl. Hochschule
Hannover 1965
24 - 37, 56 - 72
6. BLUM, E. Infarktähnliche Nekrosen nach
i.m. Injektionen von Antibiotika
Kinderärztl. Prax.
33, 309 - 310, 1965
7. BOEHRINGER
MANNHEIM GmbH
DIAGNOSTICA Test-Fibel
Kap. CK NAC aktiviert
2 - 17, 1980
8. BOEHRINGER
MANNHEIM GmbH
DIAGNOSTICA Laboruntersuchungen für die
Diagnose und Verlaufskontrolle
Kap. CK aktiviert
42 - 44, 1978

9. BRACHTEL, R.
MEINERTZ, T. Local skin necroses after i.m.
injections
Arch. dermatol. res.
258 (3), 281 - 288, 1977
10. BRODY, S. Bioenergetics and growth with
special reference to the efficiency
complex in domestic animals
New York, Hafner (1945), Repr. 1968
8 - 23
11. BRUMMER, H. Die Vornahme von Injektionen in
Anpassung an tierspezifisches
Verhalten
Der prakt. Tierarzt
48, 4/1967, 147 - 149
12. BUSCHMANN, G. Wege der klinischen Prüfung von
Arzneimitteln am Schwein
Dtsch. Tierärztl. Wschr.
348 - 351, 1979
13. CACACE, L. Elevated Serum CPK after Drug
Injection
N. Engl. J. Med.
287 (6), 309 - 310, 1972
14. CHRIST, M. Embolia cutis medicamentosa
Dtsch. med. Wschr.
105, 201 - 203, 1980
15. DVORAK, J. Neue Technik der intramuskulären
Injektionen
Münch. med. Wschr.
117, 823 - 826, 1975
16. EBASHI, S.
TOYOKURA, Y. Creatin-Kinase
J. Biochem.
46, 103 - 106, 1959

17. ECKMEIER, H. Aseptische Nekrosen nach i.m. Injektionen beim neugeborenen Welpen
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.
86/21, 413 - 414, 1973
18. FEHR, K. Pathogenese der progredient chronischen Polyarthritis (ICF)
Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1972
34 - 39
19. FLAMMER, R.
WEBER, E.
WEGMANN, T. Intramuskuläre Injektionen und Cirk
Ther. Umschau
22, 237 - 239, 1965
20. FORSTER, G.
BERTT, E.
BERGMAYER, H.U. Methoden der enzymatischen Analyse,
Creatin-kinase
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
Wien, 2. Aufl., 1970
750 - 759
21. FORTH, W.
RENSCHLER, D.
RUMMEL, W. Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut
Mannheim, Wien, Zürich
3. Aufl. 1980, 438 - 446
22. GASKA, J. Injektions- und Infusionstechnik
Praxis, komplikationen
3. Aufl., Verlag Walter de Gruyter,
Berlin, New York 1982
177 - 237
23. GASKA, J. Persönliche Mitteilungen
24. JOURNAL DER
INFORMATIONEN Butazolidin:
Ciba - Geigy GmbH
Ambene:
L. Merckle GmbH & Co.
Voltaren:
Ciba - Geigy GmbH
Dolo - Attritin:
Atmos Fritzsching & Co. GmbH

25. GLOOR, H.O.
VORBURGER, C.
SCHÄDELIN, J. Intramuskuläre Injektionen
und Serumkreatinphosphokinase
Aktivität
Schweiz, med. Wschr.
107, 27, 948 - 952, 1977
26. HÖHNE, M. Untersuchungen zur optimalen
intramuskulären Technik im
Glutäalbereich unter besonderer
Berücksichtigung der Länge von
Kanülen bei der intraglütäalen
Injektion
Inaug. Diss. FU - Berlin, 1980
3 - 6 und 50 - 59
27. HOCHSTETTER, A.v. Über Probleme und Technik der
intraglutäalen Injektion
Schweiz. med. Wschr.
Teil I: 47, 1138 - 1144, 1955
" II: 3, 69 - 76, 1956
28. HÖRR, H.P. Das Schwein als Versuchstier für
die Humanmedizin
Inaug. Diss. Tierärztl. Hchsch.
Hannover 1973
34 - 62
29. KAHLE, W.
LEONHARDT, H.
PLATZER, W. Taschenatlas der Anatomie
Band I, Bewegungsapparat
Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1975
224 - 225
30. KIENITZ, Th.
BRAUN-FALCO, O. Umschriebene Hautnekrosen nach
intramuskulärer Injektion
Münch. med. Wschr.
118, 47, 1515 - 1518, 1976
31. KOCH, C.-D. CK-MB und Herzinfarkt
Internist. Praxis
19, 211 - 212, 1979

32. KOCH, C.-D. Diagnostik des Herzinfarkts
Internist. Praxis
19, 455 - 466, 1979
33. KRAFT, H. Intramuskuläre Injektion und
Enzym-Diagnostik
Tierärztl. Umschau
29, 656 - 658, 1974
34. KRAMER, B. Anatomie der Haustiere
S. Hirsel Verlag, Leipzig 1979
Schröder, Th. Muskeln der Beckengliedmaße
71 - 79
35. KRUIT, F.J. Neue Aspekte der Entzündungs-
EXER, B. hemmung
MENASSE, R. Schweiz. med. Wschr.
Zind, H. 100, 1000 - 1002, 1979
36. LOEW, C. Studies of the quantification
LENKE, H. Exp. Pathol. Jena
REICH, G. Bd. 1, 100 - 102, 1979
MACHNIK, G. " 8, 128 - 136, 1973
" 17, 513 - 515, 1979
37. OSHIDA, S. Physiko-chemical properties and
DEGAWA, K. local toxic effect of injectables
TAKAHASHI, Y. J. Exp. Med.
AKAISHI, S. 127, 4, 301 - 316, 1979
38. PAULICK, Ch. Beitrag zur topographischen
NEURAND, K. Anatomie der Injektionsstellen
WILKENS, H. beim Schwein
Dtsch. tierärztl. Wschr.
74, 519 - 524, 1967
39. IERREF, W. Gutachterl. Beurteilung schwerer
lokaler Nekrosen nach intra-
muskulären Injektionen
Med. klin.
3, 31 - 34, 1975

40. POPESKO, K. Atlas der topographischen Anatomie
der Haustiere, Band II
Enke Verlag, Stuttgart 1979
95 - 111
41. SACHTLEBEN, F. Der gefährliche "obere äußere"
Quadrant
Dtsch. med. Wschr.
15, 531, 1980
42. SCHIERHORN, T. Injektion im oberen äußeren
Quadranten
Dtsch. Ges.wesen
26, 50, 2360 - 2362, 1971
43. SCHULZE, W. Klinik der Schweinekrankheiten
BICKHARDT, K. Verlag M & H Schaper
BOLLWAHN, G. Hannover 1980
MICKWITZ, G.v. 397 - 407
PLONAIT, H.
44. SCHULZE, W. Die Applikation von Arzneimitteln
BOLLWAHN, G. beim Schwein
Dtsch. Tierärztl. Wschr.
69, 513 - 519, 1962
45. SCHWEIZER, W. "Enzymatischer" Herzinfarkt
Dtsch. med. Wschr.
102, 331, 1977
46. STEIN, F. Einführung in die allgemeine
Pathologie
Hüthig-Verlag, Heidelberg 1979
3. Auflage
30 - 33 und 46 - 53
47. STEINESS, E. A comparative study of serum creatine
RASMUSSEN, F. phosphokinase (CPK) activity
SVENDSEN, O. Acta pharmacol. toxicol.
NIELSEN, P. 42 (5), 357 - 364, 1978

48. STEINNESS, E.
RASMUSSEN, F.
SVENDSEN, O. Lokale nekroser efter intra-
muskulære injektioner
Videnskab og praksis
138, 3039 - 3041, 1976
49. VIVELL, V.
HENNEWIG, H.J. Infarktähnliche Nekrosen nach
intramuskulären Injektionen
von Antibiotika
Læd. Prax.
2, 415 - 422, 1963
50. VORBURGER, C.
FÄSSLER, B.
KÖHL, I. Serum-Kreatinphosphokinase und
intramuskuläre Injektion
Schweiz. med. Wschr.
103, 927 - 930, 1973
51. WEHRHANN, E. Untersuchungen über die Eignung
verschiedener Echot-Mekver-
fahren
Zschr. f. Tierzüchtung
85, 135 - 142, 1968/69
52. WICHERT, F.v.
HARM, K.
RUNGE, E. Enzymdiagnostik des Herzinfarkts
Intensivmedizin
1, 1, 1 - 1, 197
53. ZELMAN, S. Notes on techniques of i.m.
injections
Am. J. of Med. Sc.
5, 48, 563 - 574, 1961
und
JAMA
7, 240, 23, 1978

Herrn Professor Dr. Dr. med. Joachim Gabka
danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas,
zahlreiche Anregungen und Gespräche, die mir bei der
Planung und Durchführung der Arbeit stets unkompliziert
geholfen haben sowie die große Geduld bis zur Fertig-
stellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Friedrich Stein
gilt mein besonderer Dank für die wertvolle Hilfe bei
der histologischen Auswertung der Versuche und die stets
fördernde Diskussionsbereitschaft.

Darüber hinaus danke ich all denen, die zur Durchführung
der Versuche beigetragen haben.

Lebenslauf

Name	Jürgen Philipson
geboren	15. November 1951 in Köln Sohn des Klaus Philipson und dessen Frau Margot geb. Butz
Schulen	Grundschule: Steubenschule, Berlin, 1958 - 1964 Oberschule: Erich-Hoepner-Oberschule, Berlin, 1964 - 1971
Berufsausbildung und Studien	1971 - 1973 Kaufmännische Lehre 1973 - 1977 Studium Rechtswissenschaften FU Berlin 1977 - 1982 Studium Zahnmedizin FU Berlin 1982 Bestellung als Zahnarzt seit 1982 Assistenz-Zahnarzt in Berlin

